

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Genetik der Antipsychotika-induzierten  
Gewichtszunahme im noradrenergen System bei  
Patienten mit schizophrenen Störungen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Laertes Gunnar Sickert  
aus Halle/Saale

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Gallinat  
2. Prof. Dr. M. Dettling  
3. Priv.-Doz. Dr. med. Domschke

Datum der Promotion: 03.09.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	4
1.1	Schizophrenie und Antipsychotika .....	5
1.2	Gewichtszunahme unter antipsychotischer Therapie.....	5
1.3	Wirkung der Antipsychotika auf molekularer Ebene .....	8
1.4	Das noradrenerge Systems in der Körpergewichtsregulation .....	10
1.5	Ziele der Arbeit.....	11
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	13
2.1	Studienteilnehmer und Studiendesign.....	13
2.2	Genotypisierung.....	14
2.3	Statistische Methode.....	19
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	21
3.1	Demographische und klinische Daten .....	21
3.2	Einfluss der Kofaktoren auf die Gewichtsveränderung .....	23
3.3	Resultate der Genotypisierung.....	27
3.4	Einflüsse der Genotypen auf die Gewichtsveränderung .....	30
3.5	Berücksichtigung der Kofaktoren bei der Analyse des Einflusses der Genotypen .....	34
3.6	Überprüfung auf Gen-Gen-Interaktionen .....	41
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	43
4.1	Demographische und klinische Einflüsse auf die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme.....	44
4.2	Genetische Einflüsse des noradrenergen Systems auf die Gewichtszunahme.....	44
4.3	Kombinationsuntersuchungen polygenetischer Zusammenhänge .....	52
4.4	Ausblick.....	53
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	54
<b>6</b>	<b>Literatur</b> .....	56
<b>7</b>	<b>Anhang</b> .....	66
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	66
7.2	Abbildungsverzeichnis .....	67
7.3	Tabellenverzeichnis .....	68
	Danksagung.....	69
	Eidesstattliche Erklärung .....	70
	Lebenslauf .....	71
	Veröffentlichungen.....	72

# 1 Einleitung

In der modernen Medizin werden molekulargenetische Untersuchungsverfahren in jüngster Zeit für Diagnostik und Therapie zunehmend wichtiger. Damit verknüpft ist die Aussicht auf eine angepasste medikamentöse Therapie, basierend auf den individuellen Kenntnissen über den Patienten anhand seines genetischen Profils. Das Forschungsziel dabei ist die Entschlüsselung von Genvarianten, die eine optimale Abschätzung der Wirksamkeit, der erforderlichen Dosierung sowie der Risiken unerwünschter Effekte von Medikamenten erlauben. Der Forschungsbereich rund um die „individualisierte Therapie“ etabliert sich unter dem Schlagwort „Pharmakogenetik“. Im Zusammenhang mit genomweiten Untersuchungen wird auch von „Pharmakogenomik“ gesprochen.

Es gibt einige prominente Beispiele, wo sich pharmakogenetische Verfahren in der Praxis durchgesetzt haben. Eines davon ist die durch Varianten des Thiopurin-S-Methyltransferase-Gens (TPMT) geleitete Dosierungsempfehlung für Chemotherapeutika in der Behandlung von akuten Leukämien [146].

Zur Identifizierung von relevanten Varianten werden meistens Kandidatengene in familien- oder populationsbasierten Studien (Fall-Kontroll-Studien) auf Assoziationen mit klinischen Variablen hin überprüft. Hierzu vergleicht man überwiegend die Genotyp- oder Allel-Frequenzen mit den entsprechenden Phänotypen. Darüber hinaus existieren zunehmend auch genomweite Untersuchungen (z. B. Assoziationsstudien), die zum Aufspüren von Genvarianten genutzt werden.

Im Rahmen der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie (bzw. Psychosen im weiteren Sinne) mit Antipsychotika (AP), welche auch als Neuroleptika bezeichnet werden, kommt es insbesondere bei manchen Präparaten wie Clozapin und Olanzapin, zur unerwünschten Wirkung einer erheblichen Gewichtszunahme [99]. Neben dem deutlichen Einfluss demographischer und klinischer Faktoren auf diese AP-induzierte Gewichtszunahme [vgl. 3], werden die ausgeprägten interindividuellen Unterschiede auf genetische Faktoren zurückgeführt [95, 135]. Die vorliegende Arbeit untersucht im Rahmen einer populationsbasierten Assoziationsstudie den Einfluss von sieben Kandidatengenen des noradrenergen Systems auf die AP-induzierte Gewichtszunahme bei Patienten mit einer schizophrenen oder schizoaffektiven Störung.

## **1.1 Schizophrenie und Antipsychotika**

Die Schizophrenie ist eine relativ häufige psychische Erkrankung (geschätzte Lebenszeitprävalenz weltweit ca. 0,5-1,6% [61]), die sich typischerweise im jungen Erwachsenenalter manifestiert und häufig einen chronischen Verlauf annimmt. Patienten benötigen somit meistens eine dauerhafte Therapie, die sich nicht selten über Jahrzehnte ausstreckt. Oft ist die Erkrankung mit sehr schweren und weit reichenden Einschränkungen im privaten und beruflichen Leben verbunden, welche vielen Patienten eine eigenständige Lebensführung erschwert und ihre Teilnahme am sozialen und insbesondere beruflichen Alltag stark beeinträchtigt [113]. Hinzu kommt die auch heute noch erhebliche Stigmatisierung mit Angst und Ablehnung vor den Betroffenen in unserer Gesellschaft. Ätiologisch wird im „Vulnerabilitäts-Stress-Modell“ von einer Kombination aus genetischer Disposition mit Einfluss auf die Entwicklung neuronaler Strukturen sowie auslösenden psychosozialen Ereignissen (z. B. Stress) ausgegangen. Auch der Zusammenhang mit Einnahme von psychoaktiven Substanzen wie z. B. Cannabis als Auslöser für biochemische Veränderungen des Hirnstoffwechsels wird häufig hervorgehoben [65].

Psychopathologisch findet sich unter dem Krankheitsbegriff der Schizophrenie eine Ansammlung verschiedener Symptome aus Störungen des Denkens, der Ichfunktion, der Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Konzentration, der Affektivität, des Antriebs und der Psychomotorik. Klassischerweise werden die Symptome unter den Begriffen der Positiv- und Negativsymptomatik zusammengefasst. Die Akut- und Langzeitbehandlung der Schizophrenie bildet hauptsächlich die Kombination aus medikamentösen, psychotherapeutischen und soziotherapeutischen Maßnahmen. Als Medikamente kommen primär AP zum Einsatz [49]. Ihre antipsychotische Wirkung erfolgt hauptsächlich über die Blockade zentraler Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren im mesolimbischen System [48, 122].

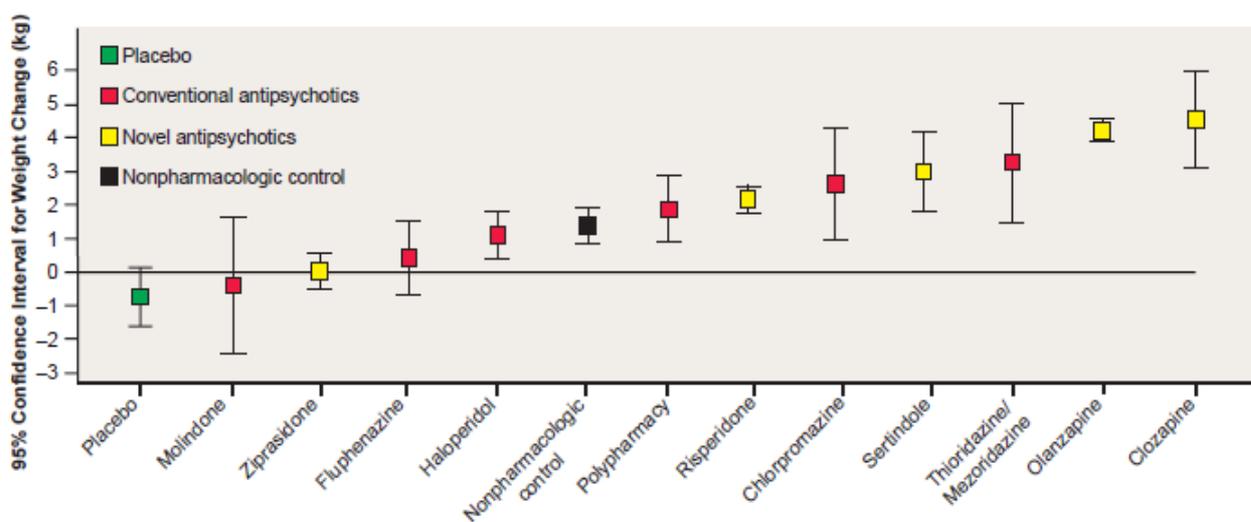
Üblicherweise werden die AP in zwei Gruppen eingeteilt: AP der ersten Generation (Typika) und die so genannten „atypischen“ AP der zweiten Generation, welche in deutlich geringerem Maße extrapyramidal-motorische und andere Nebenwirkungen verursachen [91]. Des Weiteren bewirken sie eine bessere Ansprechrate in Fällen von Therapieresistenz und zeigen einen stärkeren Einfluss auf die Negativsymptome [63].

## **1.2 Gewichtszunahme unter antipsychotischer Therapie**

Sowohl die älteren als auch die neueren AP können als Nebenwirkung eine Gewichtszunahme induzieren. Insbesondere einige AP der zweiten Generation (wie z. B. Clozapin) können mit

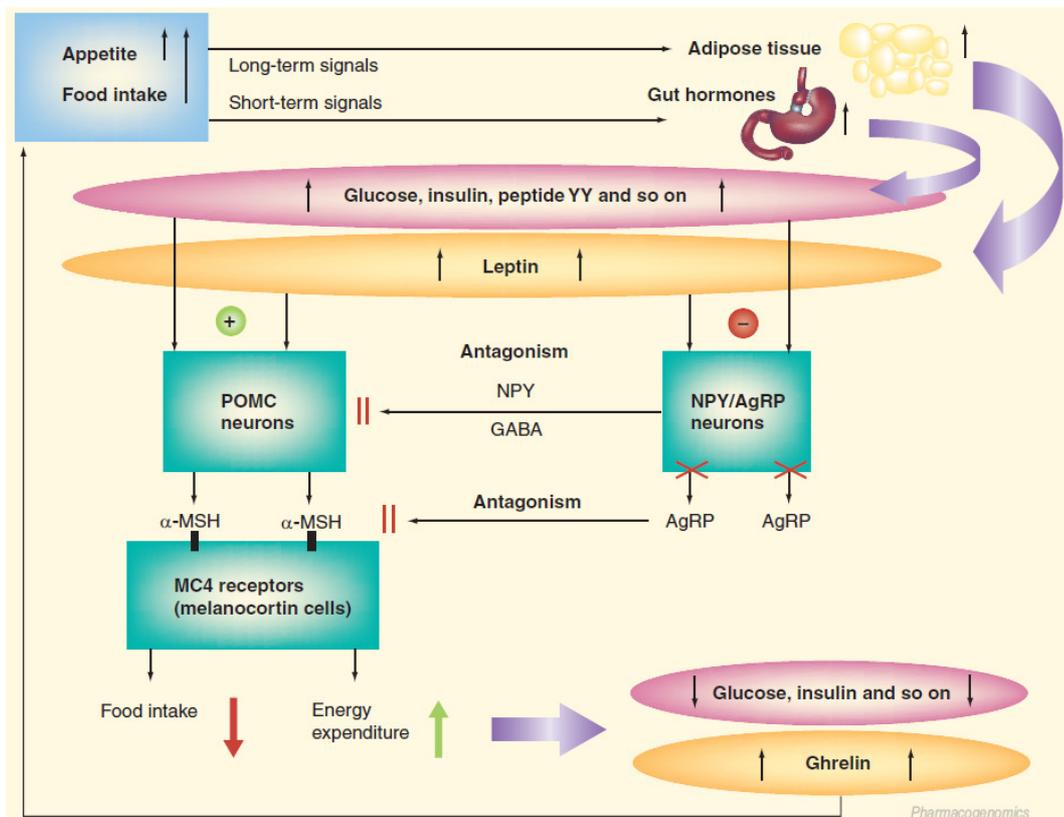
einer ausgeprägten Gewichtszunahme von durchschnittlich bis zu 5 kg nach 10 Wochen einhergehen [55]. Durch den gewöhnlichen Einsatz von Clozapin in therapierefraktären Fällen und dem zunehmenden Einsatz atypischer Präparate wie Olanzapin hat die AP-induzierte Gewichtszunahme als unerwünschte Wirkung erheblich an klinischer Bedeutung gewonnen. Übergewichtige Patienten leiden an zusätzlicher Einschränkung ihrer Lebensqualität [4], sowie an einer erheblich erhöhten Morbidität und Mortalität durch die mit Übergewicht verbundenen Folgeerkrankungen (Diabetes mellitus Typ 2, Arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Zerebrovaskuläre Krankheiten einschließlich vaskulärer Demenz, Cholezystolithiasis, Neoplasien etc.) [151].

Nach einer Studie die auf Daten der Framingham-Studie basierte, stehen dem durch Einsatz von Clozapin reduzierten Sterbefälle durch Suizid eine etwa ähnliche hohe Anzahl von durch kardiovaskuläre Folgeerkrankungen Verstorbenen gegenüber [46]. Darüber hinaus ist die Gewichtszunahme einer der häufigen Gründe für das Absetzen bzw. die Non-Compliance bei der Behandlung der Schizophrenie [149]. Von Bedeutung hierbei sind auch Studien die sich mit der Frage auseinandergesetzt haben, ob die zu beobachtende Gewichtszunahme direkt im Zusammenhang mit der Besserung psychotischer Symptome steht, doch scheint die Korrelation keinen nennenswerten klinischen Effekt zu haben und ist somit nicht als Indikator für eine effiziente Therapie brauchbar [90, 155]. Einen Überblick über einige AP und die mit ihnen verbundene durchschnittliche Gewichtszunahme gibt die graphische Gegenüberstellung (Abb. 1) einiger aktuell verfügbarer AP aus der Übersichtsarbeit von Allison et al. [3].



**Abb. 1.** Durchschnittliche Gewichtszunahme bei der Langzeitbehandlung mit AP. [3].

Prinzipiell lässt sich die Gewichtszunahme durch ein von den AP verursachtes Ungleichgewicht aus Energieaufnahme und -verbrauch erklären. Die genauen Ursachen dafür liegen möglicherweise in einer Kombination aus zentralnervösen und peripher-systemischen Effekten. Das zentrale Nervensystem (ZNS) kontrolliert und steuert das Körpergewicht über das Hunger- und Sättigungsgefühl, die Verdauungsprozesse, den Energieverbrauch im Körper, die Einlagerung von Glukose, Fetten und anderen Energiespeichern durch nervale und endokrine Kreisläufe (vgl. Abb. 2). Zum einen scheinen atypische AP hier vor allem das Sättigungszentrum im Nucleus ventromediale hypothalami (VMH) zu beeinflussen [13]. Von Olanzapin und anderen atypischen AP ist zudem bekannt, dass sie das Belohnungszentrum im Nucleus accumbens (ventrales Striatum) modulieren können [121]. Da Patienten nach Einnahme dieser AP häufig über einen neu aufgetretenen „Heisshunger“ (Craving) berichten, ist es denkbar, dass AP zu einer Aktivierung motivationaler Prozesse führen, durch die letztendlich das Belohnungszentrum aktiviert wird. Der Dopaminspiegel im Nucleus accumbens hängt außerdem eng mit dem Sättigungsgefühl zusammen [53], was eine Kopplung der Essregulation und des zentralen Belohnungssystems erklären kann [43].



**Abb. 2.** Interaktion der peripheren Hormone mit den zentralnervösen Zentren der Nahrungsaufnahme. AgRP: Agouti-related protein, GABA:  $\gamma$ -Aminobuttersäure; MC4: Melanocortinrezeptor 4, NPY: Neuropeptide Y, POMC: Pro-opiomelanocortin,  $\alpha$ -MSH:  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormone [95].

Clozapin ist möglicherweise auch in der Lage, den Metabolismus von Adipozyten direkt zu beeinflussen. Dabei spielt eine gesteigerte Liponeogenese im Speicherfettgewebe und reduzierte Lipolyse und Thermogenese im braunen Fettgewebe eine Rolle [13, 55]. Auch wird ein veränderter Blutzuckerstoffwechsel durch Clozapin bzw. Olanzapin beobachtet, der unter anderem zur Neuentstehung von Diabetes mellitus Typ 2 führen kann [11, 100].

### 1.3 Wirkung der Antipsychotika auf molekularer Ebene

Die verschiedenen AP zeigen jeweils individuelle Wirkprofile bezüglich der unterschiedlichen Neurotransmitter-Rezeptorgruppen. Der damit verbundene Einfluss auf die zugehörigen Neuropeptide lässt die unterschiedliche Ausprägung der Gewichtszunahme durch die einzelnen pharmakologischen Wirkstoffe plausibel werden. Es folgt ein Überblick über drei wichtige atypische AP sowie deren Bindungseigenschaften an adrenergen Rezeptoren.

- Clozapin

Clozapin gehört zur Gruppe der Dibenzodiazepine und wurde vor fast fünfzig Jahren als erstes AP der zweiten Generation entwickelt. Wegen der Gefahr von Agranulozytosen wurde es zwischenzeitlich vom Markt genommen und kommt deswegen üblicherweise nur als Reserve-Medikament bei Therapieresistenz mit anderen AP zum Einsatz [49]. Die antagonistische Wirkung von Clozapin findet sich an Dopaminrezeptoren (z. B.  $D_2$ ,  $D_4$ ), an Serotoninrezeptoren ( $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2C}$ ), muskarinischen Rezeptoren ( $M_1$ ,  $M_4$ ) sowie an Histamin- $H_1$ -Rezeptoren. Clozapin zeigt zudem antiadrenerge Effekte mit mittlerer bis hoher Affinität für  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren (adrenerge Rezeptoren, AR), niedriger bis mittlerer für  $\alpha_2$ -AR und deutlich geringerer für  $\beta$ -AR [114]. Auch wurde eine Heraufregulierung (*up-Regulation*)  $\alpha$ -adrenerger und Herabregulierung (*down-Regulation*)  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren bei Langzeitbehandlung beobachtet [8, 110]. Bei einer Therapie mit Clozapin kommt es relativ häufig zu einer ausgeprägten Gewichtszunahme.

- Olanzapin

Olanzapin ist ein Thienobenzodiazepin und wurde aus Clozapin weiterentwickelt, um das Risiko der Agranulozytose zu vermeiden. Hier beobachtet man daher ein ähnliches Wirkungsprofil mit antiadrenergem Effekt, jedoch mit einer gleichmäßigeren Antagonisierung dopaminerger ( $D_1$ - $D_5$ ) und muskarinerger ( $M_1$ - $M_3$ ,  $M_5$ ) Rezeptoren [21, 48, 110, 114]. Auch Olanzapin ist mit Gewichtszunahme assoziiert.

- Risperidon

Risperidon ist ein in den 80er Jahren auf Grundlage des LSD-Psychosemodells entwickeltes atypisches AP. Auch hier findet sich neben einem geringen Dopaminantagonismus eine stärkere serotonerge (5-HT<sub>2</sub>) und adrenerge Rezeptorbindungskapazität [83, 84, 110, 114, 139]. Von den drei hier untersuchten neueren Antipsychotika ist Risperidon mit der geringsten Gewichtszunahme assoziiert.

Bislang existieren keine Prädiktoren um das individuelle Risiko der AP-induzierten Gewichtszunahme zu bestimmen. Molekulargenetische Untersuchungen können hier in Zukunft dazu beitragen, zumindest in unterstützender Form das individuelle Risiko zu bestimmen. Es gibt zwar eine Reihe publizierter Untersuchungen mit teils bereits replizierten Ergebnissen, doch wegen der postulierten polygenetischen Ursache sind wohl noch zahlreiche Genvarianten unentdeckt geblieben. Die bisher vermuteten Risiko-Genvarianten weisen nur kleine Effektstärken auf, die nicht ausreichen, um eine genügend hohe Sensitivität und Spezifität zu gewährleisten, die für prädiktive Tests nötig wären [95]. Das Hauptinteresse galt dabei meist den Dopamin-, Histamin H<sub>1</sub>- und Serotonin-Rezeptoren, wofür einige signifikante Studienergebnisse vorliegen [14, 95]. Dabei wurden die interessantesten Befunde bislang am häufigsten für Genvarianten der 5-HT<sub>2C</sub> und des Leptingens beschrieben.

In jüngster Zeit finden sich darüber hinaus aufschlussreiche Erkenntnisse zum Einfluss der AR auf die Unterschiede bei der individuellen und Wirkstoff-abhängigen Gewichtszunahme. So wurden auch in zwei unabhängigen Studien signifikante Ergebnisse mit Genvarianten der  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren beschrieben [106, 147]. Die Bindungskapazität der AP an den einzelnen AR-Typen ist unterschiedlich: für  $\alpha_1$  gilt Clozapin = Risperidon > Haloperidol > Olanzapin, für  $\alpha_2$  Clozapin = Risperidon = Olanzapin > Haloperidol [110] mit Variationen zwischen den Subtypen [66, 114]. Daneben wird der Katecholaminspiegel (v. a. der Serum- und Liquorspiegel von Noradrenalin, NA) als Marker für die sympathische Aktivität (symp. Akt.), also die Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS), herangezogen [18]. Da die AP einerseits auf lipolytische  $\alpha_1$ -AR und  $\beta_3$ -AR, andererseits auf inhibitorische  $\alpha_2$ -AR sowohl im ZNS als auch im Fettgewebe wirken und zudem große Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen im Einfluss auf den NA-Spiegel bestehen, ist eine klare Einordnung beispielsweise von Clozapin als antisymphoton wirkendes Sympatholytikum schwierig. Während Haloperidol als typisches AP insgesamt eher eine Dämpfung des SNS bewirkt [8], haben insbesondere die atypischen AP Clozapin und Olanzapin einen verstärkenden Einfluss [8, 19, 41]. Risperidon erhöht ebenfalls

deutlich den NA-Spiegel im Plasma, wenn auch in wesentlich geringem Umfang als Clozapin [42].

Die signifikanten Studien zur AP-induzierten Gewichtszunahme mit dem  $\alpha_2$ -AR [106, 147], sowie der weitreichenden Einfluss des noradrenergen Systems auf den Energiehaushalt des Menschen (vgl. Kap. 1.4) bilden in dieser Arbeit die Arbeitshypothese, Gene des noradrenergen Systems detailliert zu untersuchen.

#### 1.4 Das noradrenerge Systems in der Körpergewichtsregulation

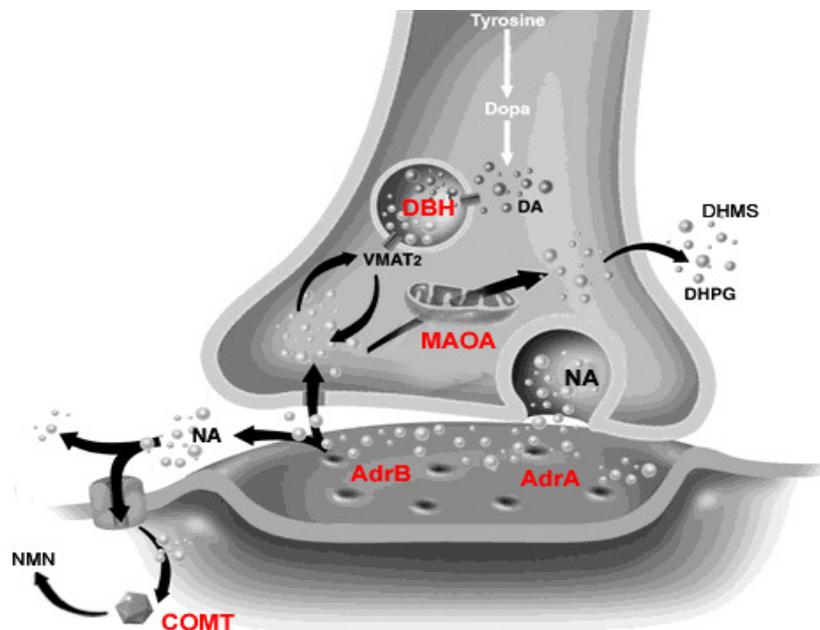
Das noradrenerge System beeinflusst das Herz-Kreislaufsystem, den Wasser- und Elektrolyt-haushalt, den Stoffwechsel durch Glykogenolyse, Lipolyse sowie Glukagon- und Insulin-freisetzung, die Verdauungsprozesse im Magen-Darmtrakt und die Körpertemperatur durch das sogenannte braune Fettgewebe [102]. NA und Adrenalin sind die wichtigsten lipolytisch wirkenden Hormone beim Menschen [7, 81]. Neuropeptid Y (NPY) und Leptin wirken als Kotransmitter [13, 81, 95, 94, 136]. Eine niedrige symp. Akt., d. h. ein verringerter NA-Spiegel im Blut und reduzierte Sensitivität der AR kommen als Ursache für Gewichtszunahme in Frage [18, 130], doch werden die Auswirkungen der symp. Akt. kontrovers diskutiert [40]. Einen Überblick über die Rolle der AR im peripheren Stoffwechsel gibt Tab. 1.

Wirkung	Wirkort	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$
Glycogenolyse	Skelettmuskel				+	
	Leber	+			+	
Gluconeogenese	Leber				+	
Glukoseaufnahme	Skelettmuskel				-	
Lipolyse	Fettgewebe		-	+	+	+
Insulin- und Glukagonsekretion	Pankreas		-		+	
Thermogenese	Fettgewebe			+	+	+

Tab. 1. Wirkung der Adrenorezeptoren auf den Stoffwechsel. + gesteigert, - verringert [141].

Die Wirkung der Katecholamine NA und Adrenalin hängt stark von der AR-Verteilung im Gewebe ab. Im ZNS wirkt NA auf das Sättigungszentrum (VMH) und das Hunger-Ess-Zentrum (lateraler Hypothalamus) ein [111], also Areale, in denen auch atypische AP den Energiehaushalt beeinflussen (vgl. Kap. 1.3). Die  $\alpha_2$ -AR scheinen mit verstärkter Nahrungsaufnahme verbunden zu sein, wohingegen die  $\alpha_1$ -AR anorektisch wirken [150]. Im Fettgewebe bindet NA zusätzlich verstärkt an  $\beta$ -AR ( $\beta_1, \beta_3$ ). Dabei wird über Uncoupling-Proteine (UCP) die Thermogenese [24] und sowohl direkt (insbesondere über  $\beta_3$ -AR) als auch über Insulin und Glukagon vermittelt die Lipolyse angeregt [9]. Auch hierbei wirken die  $\alpha_2$ -AR als Antagonisten hemmend [24, 78, 131].

Insbesondere drei Proteinen kommt eine besondere Rolle bei der Steuerung des NA-Spiegels zu. Die Monoaminoxidase A (MAOA) sorgt auf der äußeren Mitochondrienmembran in den präsynaptischen Nervenendigungen für den Abbau des freien, wieder aufgenommenen NA. Studien legen einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten MAOA-Aktivität und Übergewicht nahe [108]. Auch bewirken MAOA-Hemmer häufig eine Gewichtszunahme [39]. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) baut NA extranerval (unter anderem in Erythrozyten) ab [73]. Das Enzym Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase (D $\beta$ H) bewirkt unter anderem in Speichervesikeln der noradrenergen Nervenendigungen die Umwandlung von Dopamin zu NA [33]. Zusammen mit den AR ist in Abb. 3 schematisch der Zusammenhang aus Synthese, Freisetzung und Abbau des NA dargestellt.



**Abb. 3.** Noradrenalin-Kreislauf am synaptischen Spalt. Tyrosin wird über Dopa zu Dopamin (DA) synthetisiert. In axonalen Speichervesikeln wandelt die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase (D $\beta$ H) das DA zu NA um. Diese Vesikel verschmelzen mit der Zellmembran und schütten NA (und D $\beta$ H) aus. Im synaptischen Spalt bindet NA an den adrenergen Rezeptoren (Adra, Adrb). Die Wiederaufnahme erfolgt entweder an der Nervenendigung, wo NA über den vesikulären Membrantransporter (VMAT2) wieder in Vesikeln gespeichert werden kann oder über die Monoaminoxidase A (MAOA) zu Dihydroxyphenylglycol (DHPG) bzw. Dihydroxymandelsäure (DHMS) abgebaut wird. NA kann aber auch extraneuronal aufgenommen werden und dann durch Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu Normetanephrin (NMN) abgebaut werden [73]. Abbildung modifiziert nach Vincent et al. [142].

## 1.5 Ziele der Arbeit

Bei der Suche nach Genvarianten, die in der Regulation bzw. der Modulation des Energiehaushaltes von Bedeutung sind, wurden bislang folgende Polymorphismen bestimmt:

- Für den C-1291G-Polymorphismus des  $\alpha_2$ -AR-Gens (ADRA2A) wurde in zwei kürzlich veröffentlichten Studien eine Assoziation von AP-induzierter Gewichtszunahme bei asiatischen Trägern des G-Allels beobachtet [106, 147].
- Eine Assoziation des Arg-Allels mit Übergewicht wurde für Trp64Arg im  $\beta_3$ -AR-Gen (ADRB3) beschrieben [127], ist jedoch bisher nicht für die AP-induzierte Gewichtszunahme belegt.
- Bei der Untersuchung von Arg347Cys des  $\alpha_{1A}$ -AR-Gens (ADRA1A) stellten Basile et al. [13] einen Trend für stärkere Gewichtszunahme unter Clozapin-Gabe bei Trägern des Arg-Allels fest.
- Der 21bp-Ins/Del-Polymorphismus des  $\alpha_{2C}$ -AR-Gens (ADRA2C) wurden erstmalig für die Untersuchung der Gewichtszunahme berücksichtigt [35].
- Ein uVNTR-Polymorphismus (*upstream variable number of tandem repeats*) und ein nichtfunktioneller T941G-Polymorphismus von MAOA: Der 2- bzw. 3fache Repeat des uVNTR bewirkt wahrscheinlich eine niedrige und der 3,5- und 4fache eine erhöhte MAOA-Aktivität [36, 116]. Das G-Allel von T941G wurde ebenfalls mit einer höheren Aktivität assoziiert [58].
- Der Val158Met-Polymorphismus des COMT-Gens: Der Polymorphismus ist bei Trägern des Val-Allels mit einer höheren Aktivität der COMT assoziiert [76].
- Der TaqI-Polymorphismus des D $\beta$ H-Gens (DBH) scheint die Aktivität der D $\beta$ H und damit den NA-Spiegel zu beeinflussen.

In der vorliegenden Arbeit werden Genvarianten des noradrenergen Neurotransmittersystems auf ihren potentiellen Einfluss bei der AP-induzierten Gewichtszunahme hin untersucht. Hierfür wurde ein Patientenkollektiv auf eine Assoziationen mit den acht genannten Polymorphismen der sieben Kandidatengene geprüft. Das Kollektiv bestand aus 140 US-amerikanischen Patienten überwiegend europäischer oder afro-amerikanischer Herkunft, welche wegen einer schizophrenen Störung mit AP behandelt wurden. Damit wird hier erstmals ein Überblick über das noradrenerge System im Zusammenhang mit der AP-induzierten Gewichtszunahme gegeben.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienteilnehmer und Studiendesign

Insgesamt standen DNA-Proben von 140 Patienten für die genetischen Untersuchungen zur Verfügung. Das Kollektiv setzte sich aus zwei verschiedenen multizentrischen, interventionellen, prospektiven Untersuchungen zusammen, die in den USA durchgeführt wurden. Beide Studien schlossen Patienten ein, die auf Grund der Diagnose einer chronischen Schizophrenie oder schizoaffectiven Erkrankung gemäß DSM-Kriterien [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5] stationär behandelt wurden und bei unzureichendem therapeutischen Ansprechen auf die vorhergehende Behandlung („Therapieresistenz“) mit typischen Antipsychotika (AP) einer Medikamentenneueinstellung unterzogen wurden. Die Patienten sind untereinander nicht verwandt und wiesen zum Studienzeitpunkt ein Alter von 18 bis 60 Jahren auf. Sie sind genetisch überwiegend US-Amerikaner europäischen Ursprungs („Europäer“) sowie zu einem geringeren Teil afrikanischen Ursprungs („Afroamerikaner“). Die Studien wurden durch die jeweils zuständige Ethikkommission der teilnehmenden Einrichtungen genehmigt. Alle Patienten wurden über die Studien aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zu einer Teilnahme ab.

- Patientenkollektiv A

Das erste Patientenkollektiv rekrutierte sich aus 80 stationären Patienten zweier staatlicher Krankenhäuser in den US-Bundesstaaten New York (Hillside Hospital, Glen Oaks) und Ohio (Case Western Reserve University, Cleveland). Eine ausführliche Beschreibung der Kriterien für Therapieresistenz findet sich bei Kane et al. [68] und für das Studiendesign bei Masellis et al. [86]. Ursprüngliches Ziel der Studie war es, den Erfolg einer Clozapin-Behandlung bei Patienten mit Therapieresistenz im Vergleich zu typischen AP zu überprüfen. Die Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie gegenüber typischen AP therapieresistent waren (mindestens drei Behandlungsphasen mit AP in einer Äquivalenzdosis von mindestens 1000 mg Chlorpromazin pro Tag über sechs Wochen innerhalb der letzten fünf Jahre), mit deutlichen Einschränkungen im sozialen Funktionsniveaus innerhalb der letzten fünf Jahre. Weiterhin mussten die Patienten eine akute Verschlechterung der Psychopathologie bei Studienbeginn aufweisen (BPRS $\geq$ 45 [Brief Psychiatric Rating Scale, 105] sowie CGI $\geq$ 4 [Clinical Global Impressions, 56]). Die Patienten erhielten randomisiert und doppelt verblindet mindesten sechs Monate lang Clozapin oder Chlorpromazin. Bestimmungen des Clozapinspiegels im Blut wurden zur Überprüfung der Compliance durchgeführt. Zu Beginn und nach sechs Wochen wurde das

Körpergewicht gemessen. Alle in das Kollektiv A eingeschlossenen Patienten wurden ausschliesslich mit Clozapin behandelt.

- **Patientenkollektiv B**

Das zweite Patientenkollektiv aus 60 Teilnehmern rekrutierte sich aus staatlichen Krankenhäusern in den US-Bundesstaaten New York (Rockland Psychiatric Center, Orangeburg) und North Carolina (University of NC, Chapel Hill). Eine ausführliche Beschreibung des Studienaufbaus findet sich bei Volavka et al. [144, 143]. Ziel der Studie war der Vergleich dreier atypischer AP (Clozapin, Olanzapin, Risperidon) mit Haloperidol als klassischem Vertreter typischer AP bezüglich Behandlungserfolg und Nebenwirkungen. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten bei Vorliegen von akuten Erkrankungsanzeichen (PANSS $\geq$ 60 [Positive and Negative Syndrome Scale, 71]) sowie suboptimalem Ansprechen auf die vorhergehenden Behandlungen, definiert durch persistierende Positivsymptomatik (Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder deutliche Denkstörungen auch nach mindestens sechs Behandlungswochen mit einem oder mehreren typischen AP in einer Tagesdosis von  $\geq$ 600 mg als Chlorpromazin-Äquivalent, aktuell oder in der Vorgeschichte) und einem niedrigen allgemeinen (sozialen) Funktionsniveau (Arbeitslosigkeit bzw. fehlende Ausbildung, Mangel an altersentsprechenden regelmäßigen Sozialkontakten außerhalb der Familie innerhalb der letzten zwei Jahre). Ausschlusskriterien stellten eine vorangehende Behandlung mit einem AP in Form eines Depot-Präparates innerhalb der letzten 30 Tage dar, sowie unzureichendes therapeutisches Ansprechen auf Clozapin, Risperidon oder Olanzapin in der Vorgeschichte. Die Patienten erhielten bis zu 14 Wochen randomisiert und doppelt verblindet eine Medikamentenumstellung auf Clozapin, Olanzapin, Risperidon bzw. Haloperidol in einer entsprechenden Äquivalenzdosis. Mit regelmäßigen Bestimmungen der Medikamentenspiegel im Blut sowie klinisch mittels PANSS wurde der Therapieerfolg kontrolliert. Zu Beginn und zum Ende der Studie wurde das Körpergewicht gemessen.

## **2.2 Genotypisierung**

Der überwiegende Teil der Laboruntersuchungen erfolgte in der Arbeitsgruppe von Prof. James L. Kennedy am „Centre for Addiction and Mental Health“ (CAMH) der Universität Toronto (Kanada). Sämtliche untersuchten Gene und Polymorphismen sind mit chromosomaler Lokalisation in Tab. 2 aufgezählt. Die Reagenzien und die eingesetzten Laborgeräte sind in Tab. 3 bzw. Tab. 4 aufgelistet.

Gen	Polymorphismus (alternativer/alter Name)	Wildtyp (A)	Variante (a)	Locus	Position
ADRA1A	Arg347Cys (Arg492Cys)	T/Arg	C/Cys	8p21	Exon 2
ADRA2A	C-1291G (C-1297G)	C	G	10q23–25	Promotor
ADRA2C	21bp-Ins/Del	ins	del	4p16.3	3' UTR
ADRB3	Trp64Arg	T/Trp	C/Arg	8p12-11.2	Exon 1
MAOA	T941G ( <i>Fnu4HI</i> )	T/Arg	G/Arg	Xp11.23-11.4	Exon 8
	uVNTR (LPR) <sup>a</sup>	2-6x 30 bp		Xp11.23-11.4	5'UTR
COMT	Val158Met (Val108Met)	G/Val	A/Met	22q11.1-11.2	Exon 4
DBH	IVS5+C192T ( <i>TaqI</i> A)	C	T	9q34	Intron 5

**Tab. 2.** Untersuchte Gene und Polymorphismen. <sup>a</sup>2 und 3 Repeats werden als „Lo-Allel“, 3½ und 4 als „Hi-Allel“ gruppiert.

TKM1-Puffer	10 mM Tris-HCl (pH 7,6), 10 mM KCl, 10 mM MgCl <sub>2</sub> , 2 mM EDTA
TKM2-Puffer	10 mM Tris-HCl (pH 7,6), 10 mM KCl, 10 mM MgCl <sub>2</sub> , 0,4 M NaCl, 2 mM EDTA
TE-Puffer	10 mM Tris-HCl und 1 mM EDTA, pH 8,0
TBE-Elektrophorese-Puffer	89 mM Tris-HCl, 89 mM Borsäure, 2 mM EDTA
SDS (Natriumdodecylsulfat) Nonidet P-40	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA
100mM dNTP (je 25 mM dATP, dCTP, dTTP, dGTP) Taq-Puffer (incl. KCl, MgSO <sub>4</sub> )	MBI Fermentas, Litauen
100bp-DNS-Längenstandard 10xPuffer BSA (20mg/ml Bovines Serumalbumin) Farbmarker NEBuffer 2, 3, 4 Restriktionsendonukleasen <i>Fnu4HI</i> , <i>MspI</i> , <i>NciI</i> , <i>PstI</i> , <i>TaqI</i>	New England Biolabs, Beverly, MA, USA
ADRA2A-TaqMan-Primer-Assay AmpliTaq Gold GeneAmp Puffer Taq (AmpliTaq Polymerase) TaqMan-Puffer	Applied Biosystems, Foster City, CA, USA
hochauflösendes Agarosegel	Bioshop Canada, Burlington, ON, Kanada

**Tab. 3.** Verwendete Reagenzien.

Thermocycler	MJ Tetrad	MJ Research, Waltham, MA, USA
Real time-PCR	ABI 7500	Applied Biosystems, Foster City, CA, USA
UV-Transluminator	GelDoc	Bio-Rad, Hercules, CA, USA
Elektrophoresekammer	GNA 200	Amersham Pharmacia Biotech
Zentrifuge	GPR Centrifuge	Beckman, Fullerton, CA, USA

**Tab. 4.** Verwendete Arbeitsgeräte.

- DNA-Isolierung

Die Isolierung der DNA erfolgte durch Aussalzen [79]. Die Kontrolle der Qualität der DNA erfolgte mittels horizontaler Gelelektrophorese in einem Agarosegel.

- Polymerase-Kettenreaktion

Die polymorphen Allele wurden mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit nachfolgendem Restriktionsenzymverdau (Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus, RFLP) bestimmt. Zunächst wurde das Genfragment, welches den zu untersuchenden Polymorphismus aufweist, mittels PCR amplifiziert. Dazu wurde gemäß dem jeweils bekannten, teils modifizierten PCR-Protokoll ein Reaktionsansatz (Tab. 6) erstellt, welcher die jeweils spezifischen Primer-oligonukleotide (Tab. 5) und *Taq*-Polymerase enthielt. Den DNA-Proben wurde dieser Ansatz hinzugegeben, kurz zentrifugiert und anschließend im bereits vorgeheizten Thermocycler entsprechend dem jeweiligen Temperatur-Zeit-Schema (Tab. 7) denaturiert, hybridisiert (Annealing-Phase) und elongiert (Extensionsphase). Durch Wiederholung dieser Abfolge wurde eine entsprechend hohe Konzentration der DNA-Fragmente erreicht. Abschließend folgte die Extensionsphase und die Lagerung des erhaltenen PCR-Produktes bei 4°C. Durch eine Negativprobe (DNA-freier PCR-Ansatz) wurde eine falsch-positive DNA-Amplifikation ausgeschlossen.

Polymorphismus		Sequenz	Protokoll
ADRA1A Arg347Cys	F-Primer	5'-ATGCTCCAGCCAAGAGTTCA-3'	[123]
	R-Primer	5'-TCCAAGAAGAGCTGGCCTTC-3'	
ADRA2A C-1291G	F-Primer	5'-TCACACCGGAGGTTACTTCC-3'	[80]
	R-Primer	5'-TCCGACGACAGCGCGAGTT-3'	
ADRA2C 21bp- Ins/Del	F-Primer	5'-CGGTCTTCAACCAGGATTTTC-3'	[35]
	R-Primer	5'-CTCTCTGCCAAGCTCCTG-3'	
ADRB3 Trp64Arg	F-Primer	5'-CAATACCGCCAACACCAGT-3'	
	R-Primer	5'-GGAGTCCCATCACCAGGTC-3'	
MAOA T941G	F-Primer	5'-GACCTTGACTGCCAAGAT-3'	[69]
	R-Primer	5'-CTTCTTCTTCCAGAAGGCC-3'	
MAOA uVNTR	F-Primer	5'-CCCAGGCTGCTCCAGAAAC-3'	[116]
	R-Primer	5'-GGACCTGGGCAGTTGTGC-3'	
COMT Val158Met	F-Primer	5'-TCACCATCGAGATCAACCCC-3'	[16]
	R-Primer	5'-GAACGTGGTGTGAACACCTG-3'	
DBH <i>TaqI</i>	F-Primer	5'-TGCACACACCTCTCCCTGTA-3'	[33]
	R-Primer	5'-CTCATCCGCTGTCCATCTTC-3'	
ADRA2A TaqMan Assay	F-Primer	5'-TCACACCGGAGGTTACTTCC-3'	
	R-Primer	5'-TCCGACGACAGCGCGAGTT-3'	

Tab. 5. Sequenzen der verwendeten Primer und Protokollreferenzen für PCR und Verdau.

	DNA 20 ng/μl	Primer (Tab. 5)	MgCl <sub>2</sub> 25 mM	dNTP-Mix 100 mM	Taq-Puffer 10x	Taq 5 U/μl
ADRA1A Arg347Cys	2,5	1,0	1,5	2,5	2,5	0,2
ADRA2A C-1291G	2,0	2,0	-	2,0	2,5 <sup>a</sup>	0,2
ADRA2C 21bp-Ins/Del	2,5	1,0	1,5	2,0	2,5	0,2
ADRB3 Trp64Arg	2,5	1,0	1,5	2,0	2,5	0,2
MAOA T941G	3,0	0,5	1,2	2,0	2,0 <sup>b</sup>	0,1
MAOA uVNTR	2,5	0,5	1,5	2,0	2,0 <sup>b</sup>	0,05 <sup>c</sup>
COMT Val158Met	3,0	1,0	1,0	2,0	2,5 <sup>b</sup>	0,2
DBH <i>TaqI</i>	1,2	1,0	0,9	1,5	1,5	0,12 <sup>c</sup>

Tab. 6. Reaktionsansätze für die PCRs. Mengenangaben in μl, <sup>a</sup>plus 2,5 MgSO<sub>4</sub>, <sup>b</sup>incl. KCl, <sup>c</sup>AmpliTaq Gold.

	Initiale Denaturierung	Denaturierung	Annealing	Extension	x	Finale Extension
ADRA1A Arg347Cys	94 °C 4min	94 °C 30s	58 °C 30s	72 °C 30s	35	72 °C 10min
ADRA2A C-1291G	94 °C 3min	94 °C 30s	60 °C 30s	72 °C 2min	31	72 °C 5min
ADRA2C Ins/Del	95 °C 5min	95 °C 20s	55 °C 20s	72 °C 20s	35	72 °C 4min
ADRB3 Trp64Arg	95 °C 5min	95 °C 20s	58,3 °C 20s	72 °C 20s	35	72 °C 4min
MAOA T941G	94 °C 5min	94 °C 30s	57 °C 40s	72 °C 40s	30	72 °C 7min
MAOA uVNTR	94 °C 5min	94 °C 40s	59 °C 40s	72 °C 1min	35	72 °C 10min
COMT Val158Met	94 °C 3min	94 °C 30s	62 °C 30s	72 °C 30s	35	72 °C 7min
DBH <i>TaqI</i>	95 °C 5min	94 °C 30s	58 °C 30s	72 °C 30s	30	72 °C 5min

Tab. 7. Reaktionsbedingungen für die PCRs.

- Enzymverdau

Für den Restriktionsenzymverdau wurde das PCR-Produkt an den jeweils spezifischen DNA-Sequenzen (Tab. 8) durch die Restriktionsendonuklease zerschnitten.

	Endonuklease	Schnittsequenz
ADRA1A Arg347Cys	<i>PstI</i> ( <i>Providencia stuartii</i> )	5'-CTGCA'T-3'
ADRA2A C-1291G	<i>MspI</i> ( <i>Moraxella</i> -Spezies)	5'-C'CGG-3'
ADRB3 Trp64Arg	<i>NciI</i> ( <i>Neisseria cinerea</i> )	5'-CC'C/G GG-3'
MAOA T941G	<i>Fnu4HI</i> ( <i>Fusobacterium nucleatum</i> 4H)	5'-GC'A/C/G/T GC-3'
COMT Val158Met	<i>NlaIII</i> ( <i>Neisseria lactamica</i> )	5'-CATG'-3'
DBH <i>TaqI</i>	<i>TaqI</i> ( <i>Thermus aquaticus</i> )	5'-T'CGA-3'

Tab. 8. Restriktionsendonukleasen.

	Produkt	10x Puffer	Endonuklease
ADRA1A Arg347Cys	10,0	1,5 (NEBuffer 3) <sup>a</sup>	0,4
ADRA2A C-1291G	15,0	3,0 (NEBuffer 2)	0,5
ADRB3 Trp64Arg	10,0	1,5 (NEBuffer 4)	0,5
MAOA T941G	10,0	2,0 (NEBuffer 4)	1,0
COMT Val158Met	5,0	1,0 (NEBuffer 4) <sup>a</sup>	0,5
DBH <i>TaqI</i>	10,0	2,0 (NEBuffer 3) <sup>a</sup>	1,0

Tab. 9. Reaktionsansätze für den Enzymverdau. Mengenangaben in μl, <sup>a</sup>plus 10% BSA.

Dafür wurde der amplifizierte DNA der Verdau-Reaktionsansatz (Tab. 9) mit dem entsprechenden Restriktionsenzym hinzugefügt und die Mischung bei 37°C inkubiert (für *TaqI* bei 65°C).

- Gelelektrophorese

Mit einer horizontalen Gelelektrophorese erfolgte die Überprüfung der Länge der amplifizierten Fragmente. Für das 2-3%ige Gel wurde eine TBE-Pufferlösung mit Agarose versetzt und aufgeköcht sowie mit Ethidiumbromid versetzt. Diese Mischung wurde auf einen Gelschlitten gegossen und die Probenkämme zur Erzeugung von Geltaschen eingesetzt. Nach dem Aushärten des Gels wurden die Kämme wieder entfernt [vgl. 1].

Die Überprüfung der Basenpaarlänge erfolgte mittels Vergleich zu dem in die äußeren Geltaschen jeder Reihe pipettierten 100bp-DNA-Längenstandard. Der Reihe nach wurden in die restlichen Geltaschen die Reaktionsansätze sowie ein Farbmärker pipettiert. An das Gel wurde in einer mit TBE-Laufpuffer gefüllten Elektrophoresekammer über 1 bis maximal 3,5 Stunden eine Gleichspannung von 100-120 Volt angelegt, anschließend wieder entnommen und auf einen UV-Transluminator gelegt, wo die DNA-Banden aufgenommen und mit Hilfe des GelDoc-Systems digitalisiert wurden. Die Allele ließen sich aus den Banden an Hand der spezifischen Fragmentlängen ablesen (Tab. 10).

	PCR-Produktlängen (in bp)	Verdau-Produktlängen (in bp)
ADRA1A Arg347Cys	502	Cys: 502, Arg: 477, 25
ADRA2A C-1291G	522	C: 174, 165, 116, 62, 5, G: 121, 53, 165, 116, 62, 5
ADRA2C 21bp-Ins/Del	Ins: 271, Del: 250	
ADRB3 Trp64Arg	263	Trp: 234, 26, Arg: 263
MAOA T941G	130	T: 130, G: 65
MAOA uVNTR	2x: 179, 3x: 209, 3½x: 227, 4x: 239, 5x: 269	
COMT Val158Met	184	Val: 82, 54, 48, Met: 63, 54, 48, 19
DBH <i>TaqI</i>	464	C: 464, T: 300, 164

**Tab. 10.** Fragmentlängen der PCR- und Verdauprodukte.

- Real-Time-PCR

Zusätzlich wurde für ADRA2A C-1291G eine Real-Time-PCR mittels quantitativer Reverse-Transkriptase-PCR (TaqMan qRT-PCR) durchgeführt, um Fehler bei der Interpretation der Elektrophorese-Ergebnisse auszuschließen. Dabei handelt es sich um einen automatisierte DNA-Amplifikation mit einer über fluoreszierende Marker in Echtzeit ablaufende Messung der

Konzentration des PCR-Produkts. Dadurch ist eine computerisierte quantitative Auswertung mit höherer Präzision als bei der konventionellen PCR mit Gel-Darstellung möglich [38]. Der dabei verwendete Reaktionsansatz (10,0 µl) enthielt 1,0 µl DNA (50 ng/µl), 5,0 µl TaqMan-Puffer, 3,5 ml Aqua dest. sowie 0,5 µl eines optimierten TaqMan-Primer-Assays (Tab. 5). Der Ansatz wurde zusammen mit Negativkontrollen unter folgenden Bedingungen amplifiziert: initiale Denaturierung bei 95°C für 10 min, 50 Zyklen mit jeweils 92°C für 15 s (Denaturierung) und 60°C für 1 min (Annealing). Die gewonnenen Daten wurden mit Hilfe der ABI-Software ausgewertet [6]. Abschließend wurden die Ergebnisse beider Verfahren verglichen und nicht eindeutige Resultate aus der Datenanalyse ausgeschlossen.

### 2.3 Statistische Methode

Die Überprüfung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts wurde mit dem Programm HWE aus dem LinkUtil-Programm-Paket (Herausgeber: J. Ott, Version 2004) und als exakter Test mit dem Programm HWSIM [22] auf der Basis eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Pearson's Chi-Quadrat in Kreuztabellen wurde zum Teil mit dem Programm CONTING aus dem LinkUtil-Programm-Paket errechnet. Alle übrigen Berechnungen erfolgten mit Hilfe des *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), Version 15.0. Soweit nicht anders angegeben wurde ein 5%-Konfidenzintervall vorausgesetzt (Signifikanzniveau).

Zur Prüfung auf statistisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven A und B wurden Pearson's Chi-Quadrat-Tests und Student's T-Tests durchgeführt. Um den Einfluss der demographischen und klinischen Variablen auf die Gewichtsveränderung abzuschätzen, wurden Varianzanalysen (ANOVA) für die kategorialen Variablen (Geschlecht, Ethnizität, Art der Medikation, Vorliegen von Therapieresistenz und Patientengruppe A oder B) benutzt. Die ANOVA ermöglicht im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test mit Kategorisierung (unter/über 7% Gewichtszunahme, Klassifikation des Übergewichts nach BMI) eine differenziertere Berücksichtigung des Phänotyps [13]. Für die Durchführung der ANOVA müssen die Variablen normal verteilt und unabhängig voneinander sein. Des Weiteren sollten die Variationen innerhalb aller Gruppen formal homogen sein. Allerdings ist der Test relativ robust gegenüber Inhomogenität und wurde daher auch in diesem Fall angewendet. Die Überprüfung auf Homogenität erfolgte durch den Levene-Test bzw. bei starken Größenunterschieden zwischen den Gruppen durch den Welsh-Test [62, 115]. Metrische Variablen (Alter bei Studienbeginn, Anfangsgewicht und Einschlussdauer) wurden mittels linearer Regressions-

analyse auf Korrelation getestet. Als abhängige Variablen wurde die Gewichtsveränderung absolut und relativ zum Anfangsgewicht sowie der BMI geprüft.

Zur Abschätzung eines möglichen Einflusses der Gene und ihrer Varianten auf die AP-induzierte Gewichtszunahme wurden die Patienten entsprechend der Genotypen in drei Gruppen aufgeteilt (als Homozygote AA bzw. aa und als Heterozygote Aa). Da MAOA auf dem X-Chromosom lokalisiert ist, wurden für beide untersuchten Polymorphismen Männer und Frauen getrennt untersucht. Für MAOA uVNTR erfolgte die Einteilung in „High“- und „Low“-Activity-Allele abhängig von der MAOA-Aktivität (Low: niedrige Aktivität bei 2 und 3 Repeats, High: hohe Aktivität bei 3½ und 4 Repeats). Der Vergleich der so definierten Gruppen erfolgte mittels einfaktorieller ANOVA sowie korrigiert unter Berücksichtigung der demographischen und klinischen Einflussfaktoren auf die Gewichtsveränderung als mehrfaktorielle ANOVA mit Kofaktoren bzw. Kovarianzanalyse (ANCOVA). Die ANCOVA entspricht einer Kombination aus ANOVA und einer Regressionsanalyse. Dabei wurden die Faktoren mittels zweifaktorieller ANOVA auf Interaktionen kontrolliert. Auf Gen-Gen-Interaktion wurde durch mehrfaktorielle ANCOVA geprüft. Für die ANCOVA müssen die Kovariate(n) und die abhängige Variable unabhängig von einander sein und sollten in einem linearen Verhältnis zu einander stehen. Für die Untersuchung wurde die Null-Hypothese ( $H_0$ ) aufgestellt, dass die Mittelwerte in allen Gruppen gleich seien. Bei  $p \leq 0,05$  wurde  $H_0$  abgelehnt. Falsche Ablehnung von  $H_0$  ist definiert als Fehler 1. Ordnung, falsche Annahme als Fehler 2. Ordnung. Bei signifikanten Ergebnissen oder Trends wurde eine Post-Hoc-Analyse mit dem Tukey-HSD-Test durchgeführt, der für gleiche Gruppengrößen sehr robuste Ergebnisse liefert. Bei ungleichen Gruppengrößen wurde der Bonferroni-Test bevorzugt. Bei einer starken Inhomogenität der Varianzen wurde zusätzlich mit dem sehr liberalen Games-Howell-Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft [62].

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische und klinische Daten

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Kollektive gemeinsam untersucht. Ohne Berücksichtigung der Heterogenität lassen sich jedoch gemeinsam erhobene Befunde in gepoolten Analysen nur begrenzt auswerten. Im folgenden Abschnitt werden die Unterschiede der beiden Kollektive genauer untersucht, um bei den genetischen Berechnungen berücksichtigt werden zu können.

##### 3.1.1 Überblick über das gesamte Patientenkollektiv

Die Tab. 11 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeitsverteilungen wichtiger kategorialer demographischer und klinischer Variablen der aus Kollektiv A und B zusammengesetzten Patientengruppe. Da die Fallzahlen der Teilnehmer asiatisch-pazifischer, indianischer und hispanischer Ethnizitäten gering sind ( $n=11$ ), werden sie für die weiteren Berechnungen als „Andere“ zusammengefasst. Europäisch-stämmige Amerikaner werden im Folgenden „Europäer“ genannt. Die Unterscheidung einer Gewichtszunahme von unter bzw. über 7% (im Vergleich zum Ausgangswert) ist zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien hier zusätzlich berücksichtigt.

		N (%)
Studiengruppe ( $n=140$ )	Kollektiv A	80 (57,1%)
	Kollektiv B	60 (42,9%)
Geschlecht ( $n=140$ )	Männer	101 (72,1%)
	Frauen	39 (27,9%)
Ethnizität ( $n=140$ )	Europäer	73 (52,1%)
	Afroamerikaner	56 (40,0%)
	andere:	11 (7,9%)
	asiatisch-pazifisch	8 (5,7%)
	indianisch	2 (1,4%)
	hispanisch	1 (0,7%)
Medikation ( $n=140$ )	Clozapin	92 (65,7%)
	Olanzapin	22 (15,7%)
	Risperidon	14 (10,0%)
	Haloperidol	12 (8,6%)
Therapieresistenz ( $n=140$ )	Response	71 (50,7%)
	Non-Response	69 (49,3%)
Gewichtszunahme ( $n=140$ )	$\leq 7\%$	93 (66,4%)
	$> 7\%$	47 (33,6%)

**Tab. 11.** Häufigkeitsverteilungen der demographischen und klinischen Variablen.

Die metrischen demographischen und klinischen Variablen des Kollektivs sind in Tab. 12 abgebildet. Im Einzelnen sind dies das Alter zum Einschlusszeitpunkt, das Gewicht zu Beginn und am Ende mit seiner absoluten und relativen Veränderung sowie die Einschlussdauer. Für Kollektiv B liegen außerdem Angaben zur Körpergröße vor, sodass sich hier auch der Body-Mass-Index (BMI) berechnen lässt.

	Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung)	Minimum	Maximum
Alter [Jahre] ( $n=139$ )	36,4 ( $\pm 9,0$ )	18	58
Anfangsgewicht [kg] ( $n=138$ )	79,7 ( $\pm 17,7$ )	44,5	166,4
Endgewicht [kg] ( $n=138$ )	83,6 ( $\pm 18,1$ )	52,7	166,4
Gewichtsveränderung [kg] ( $n=138$ )	3,9 ( $\pm 5,3$ )	-14,8	21,2
relative Gewichtsveränderung ( $n=140$ )	5,3% ( $\pm 7,1\%$ )	-20,7%	28,6%
Einschlussdauer [Wochen] ( $n=139$ )	8,3 ( $\pm 3,7$ )	1	14
Körpergröße [cm] ( $n=58$ )	170,1 ( $\pm 10,2$ )	152,5	190,0
BMI zu Beginn [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ] ( $n=58$ )	30,0 ( $\pm 6,5$ )	19,7	48,6
BMI am Ende [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ] ( $n=58$ )	31,5 ( $\pm 6,5$ )	20,8	48,6
BMI-Veränderung [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ] ( $n=58$ )	1,5 ( $\pm 2,2$ )	-5,4	8,7

Tab. 12. Mittelwerte der metrischen demographischen und klinischen Variablen.

### 3.1.2 Vergleich der beiden Sub-Kollektive

	$n$ (% im Kollektiv)		Chi-Quadrat-Test		
	Kollektiv A ( $n=80$ )	Kollektiv B ( $n=60$ )	$\chi^2$	$df$	$p$
Geschlecht					
Männer	52 (65,0%)	49 (81,7%)	4,739	1	<b>0,029</b>
Frauen	28 (35,0%)	11 (18,3%)			
Ethnizität					
Europäisch	58 (72,5%)	15 (25,0%)	36,794	2	<b>&lt;0,001</b>
Afroamerikanisch	22 (27,5%)	34 (56,7%)			
Andere	0 (0,0%)	11 (18,3%)			
Therapieresistenz					
Non-Response	32 (40,0%)	37 (61,7%)	6,439	1	<b>0,011</b>
Response	48 (60,0%)	23 (38,3%)			
Medikation					
Clozapin	80 (100,0%)	12 (20,0%)	97,391	3	<b>&lt;0,001</b>
Olanzapin	0 (0,0%)	22 (36,7%)			
Risperidon	0 (0,0%)	14 (23,3%)			
Haloperidol	0 (0,0%)	12 (20,0%)			
relative Gewichtszunahme					
$\leq 7\%$	52 (65,0%)	41 (68,3%)	0,171	1	0,679
$> 7\%$	28 (35,0%)	19 (31,7%)			

Tab. 13. Vergleich der Häufigkeitsverteilungen demographischer und klinischer Variablen in beiden Sub-Kollektiven.

Die beiden kombiniert untersuchten Kollektive unterscheiden sich in bestimmten Variablen voneinander. Eine Auflistung der demographischen und klinischen Daten im Vergleich und die Ergebnisse eines Chi-Quadrat-Tests findet sich in Tab. 13. Es finden sich signifikante Unterschiede für die Verteilung von Geschlecht sowie für Medikation (in Kollektiv A wurde ausschließlich Clozapin verordnet), bei der Ethnizität sowie in der Häufigkeit ermittelter Therapieresistenz.

Die Abweichungen der Mittelwerte der metrischen Variablen zwischen beiden Kollektiven sind für das Alter, das Anfangs- und Endgewicht sowie die Einschlussdauer in einem T-Test signifikant unterschiedlich. Die für die weitere Auswertung wichtige Gewichtsveränderung ist hingegen bei beiden Kollektiven vergleichbar. Die Mittelwerte und die Ergebnisse der T-Tests finden sich in Tab. 14. Für alle weiteren Berechnungen werden beide Kollektive zusammengefasst untersucht.

	Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung)		T-Test		
	Kollektiv A (n=80)	Kollektiv B (n=60)	T	df	p
Alter [Jahre]	33,1 ( $\pm$ 8,4)	40,8 ( $\pm$ 7,9) <sup>a</sup>	-5,549	137	<b>&lt;0,001</b>
Anfangsgewicht [kg]	74,7 ( $\pm$ 13,6)	86,6 ( $\pm$ 20,3) <sup>b</sup>	-3,850	94	<b>&lt;0,001</b>
Endgewicht [kg]	78,3 ( $\pm$ 14,2)	90,8 ( $\pm$ 20,4) <sup>b</sup>	-4,256	136	<b>&lt;0,001</b>
Gewichtsveränderung [kg]	3,6 ( $\pm$ 4,4)	4,3 ( $\pm$ 6,3) <sup>b</sup>	-0,729	136	0,467
rel. Gewichtsveränderung [%]	5,1 ( $\pm$ 6,3)	5,5 ( $\pm$ 8,2)	-0,317	138	0,752
Einschlussdauer [Wochen]	6,0 ( $\pm$ 0,0)	11,5 ( $\pm$ 4,0) <sup>a</sup>	-10,615	58	<b>&lt;0,001</b>
Körpergröße [cm]	-	170,1 ( $\pm$ 10,2) <sup>b</sup>	-	-	-
BMI zu Beginn [kg/m <sup>2</sup> ]	-	30,0 ( $\pm$ 6,5) <sup>b</sup>	-	-	-
BMI am Ende [kg/m <sup>2</sup> ]	-	31,5 ( $\pm$ 6,5) <sup>b</sup>	-	-	-
BMI-Differenz [kg/m <sup>2</sup> ]	-	1,5 ( $\pm$ 2,2) <sup>b</sup>	-	-	-

Tab. 14. Vergleich der metrischen demographischen und klinischen Variablen zwischen beiden Sub-Kollektiven. <sup>a</sup>n=59, <sup>b</sup>n=58.

### 3.2 Einfluss der Kofaktoren auf die Gewichtsveränderung

Die mittlere Gewichtsveränderung beträgt im gesamten Patientenkollektiv absolut 3,88 kg ( $\pm$ 5,26 kg; n=138) und relativ 5,26% ( $\pm$ 7,13%; n=140) (vgl. Tab. 12). Zur Überprüfung nicht-genetischer Einflüsse auf die Gewichtsveränderung wurden Varianzanalysen (ANOVA) und Regressionsanalysen mit den demographischen und klinischen Variablen durchgeführt, um diese in weiteren Berechnungen als Kofaktoren bzw. Kovariaten berücksichtigen zu können. Einen deutlichen Einfluss auf Gewichtszunahme zeigen dabei Ethnizität, Medikationstyp, Therapieresistenz, die Behandlungsdauer und das Anfangsgewicht. Zur Bewertung der Validität des Effekts wurde *Eta*<sup>2</sup> (Effektstärke  $\eta^2$ ) bzw. R<sup>2</sup> (Bestimmtheitsmaß) berechnet. Tab. 15 zeigt

die absolute und relative Gewichtsveränderung abhängig von den berücksichtigten kategorialen demographischen und klinischen Variablen und die Varianz für das relative Mittel.

<i>n</i> =140		Gewichtsveränderung		ANOVA für rel. Mittel					
		Mittel [kg] (±SD)	rel. Mittel [%] (±SD)	F	df	<i>p</i>			
Geschlecht	Männer ( <i>n</i> =101)	4,06 (±5,55)	5,30 (±7,24)	0,016	1	0,900			
	Frauen ( <i>n</i> =39)	3,40 (±4,49)	5,13 (±6,92)						
Ethnizität	afroam. Männer ( <i>n</i> =41)	6,39 (±5,97)	8,19 (±7,59)	0,109	1	0,742			
	afroam. Frauen ( <i>n</i> =15)	5,60 (±5,15)	7,44 (±7,50)						
	europäisch ( <i>n</i> =73)	2,54 (±4,44)	3,64 (±6,41)						
Medikation	afroamerikan. ( <i>n</i> =56)	6,17 (±5,72)	7,99 (±7,50)	7,797	2	<b>0,001</b>			
	andere ( <i>n</i> =11)	1,49 (±4,05)	2,04 (±5,37)						
	Clozapin ( <i>n</i> =92)	3,84 (±4,46)	5,37 (±6,48)				3,288	3	<b>0,023</b>
	Olanzapin ( <i>n</i> =22)	6,60 (±7,43)	8,38 (±9,16)						
Therapie- resistenz	Risperidon ( <i>n</i> =14)	2,24 (±3,45)	2,93 (±4,13)	12,966	1	<b>&lt;0,001</b>			
	Haloperidol ( <i>n</i> =12)	1,19 (±6,44)	1,32 (±8,48)						
	Response ( <i>n</i> =71)	5,31 (±5,63)	7,31 (±7,50)						
	Non-Response ( <i>n</i> =69)	2,44 (±4,46)	3,14 (±6,09)						

**Tab. 15.** Mittlere absolute und relative Gewichtsveränderung (rel. Mittel) bezogen auf kategoriale demographische und klinische Variablen. (SD: Standardabweichung)

Die Regressionsanalyse zeigt Korrelationen der absoluten und relativen Gewichtsveränderung mit den metrischen Kofaktoren (Tab. 16). Der Korrelationskoeffizient beschreibt den nach Pearson berechneten Zusammenhang. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  gibt die Güte der Regressionsanalyse wider.

	Regressionsanalyse		
	Pearsons Korrelationskoeffizient	<i>p</i>	$R^2$
<i>absolute Gewichtsveränderung [kg]:</i>			
Alter ( <i>n</i> =137)	0,075	0,193	0,006
Anfangsgewicht ( <i>n</i> =138)	-0,081	0,173	0,007
Einschlussdauer ( <i>n</i> =138)	0,205	<b>0,008</b>	0,042
<i>relative Gewichtsveränderung:</i>			
Alter ( <i>n</i> =137)	0,053	0,266	0,003
Anfangsgewicht ( <i>n</i> =138)	-0,225	<b>0,004</b>	0,051
Einschlussdauer ( <i>n</i> =138)	0,153	<b>0,036</b>	0,023

**Tab. 16.** Abhängigkeit der Gewichtsveränderung von den metrischen demographischen und klinischen Variablen.

### 3.2.1 Ethnizität

In den verschiedenen ethnischen Gruppen findet sich die stärkste Gewichtszunahme bei den Afroamerikanern mit durchschnittlich 6,17 kg (±5,72 kg) bzw. 8,0% (±7,5%), verglichen mit nur 2,54 kg (±4,44 kg) bzw. 3,6% (±6,4%) bei den Europäern (Abb. 4). Die Unterschiede zwischen

den ethnischen Gruppen sind signifikant für die absolute ( $p < 0,001$ ) und relative Gewichtsveränderung ( $p = 0,001$ ). Die Effektstärke ist mit  $\eta^2 = 0,126$  bzw.  $0,102$  gering. Der Tukey-HSD-Test zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Afroamerikanern und den Europäern (absolut:  $p < 0,001$ , relativ:  $p = 0,001$ ) bzw. Anderen (absolut:  $p = 0,014$ , relativ:  $p = 0,024$ ). Bei den Europäern wurde minimal ein Gewichtsverlust von  $-14,80$  kg und eine maximale Zunahme von  $+14,60$  kg gemessen. Die absolute Schwankungsbreite der Gewichtsveränderung bei den Afroamerikanern reicht von  $-3,20$  bis  $+21,20$  kg.

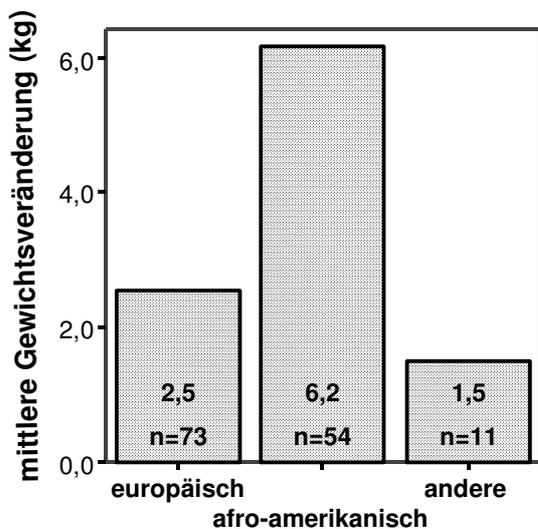


Abb. 4. Mittlere absolute Gewichtsveränderung bei den untersuchten ethnischen Gruppen

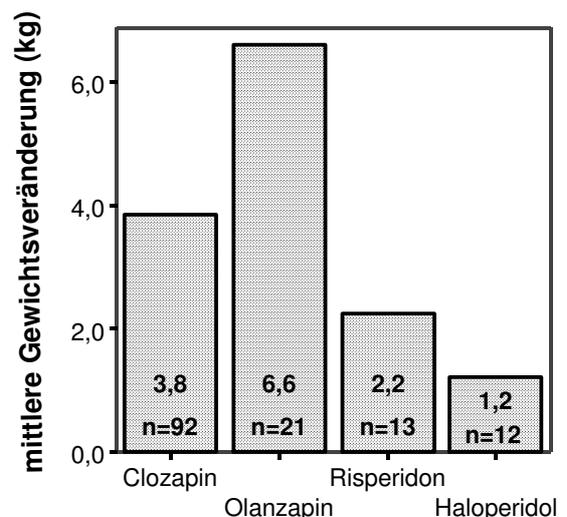


Abb. 5. Mittlere absolute Gewichtsveränderung bei den untersuchten Medikamenten-Gruppen.

### 3.2.2 Medikation

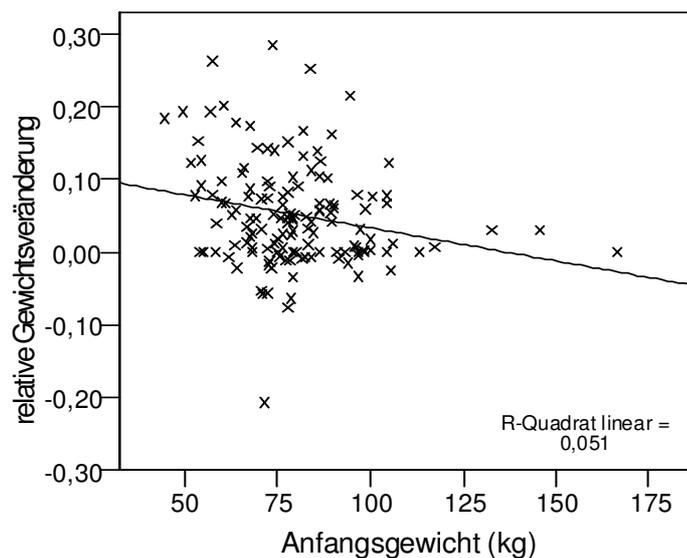
Bei den unterschiedlichen Medikamenten zeigen Clozapin ( $3,84 \pm 4,46$  kg bzw.  $5,4 \pm 6,5\%$ ) und Olanzapin ( $6,60 \pm 7,43$  kg bzw.  $8,4 \pm 9,2\%$ ) die stärkste Gewichtszunahme (Abb. 5). Für Risperidon und Haloperidol finden sich erwartungsgemäß niedrigere mittlere Gewichtszunahmen.

Die Varianz zwischen den einzelnen Gruppen ist bei  $p = 0,017$  signifikant unterschiedlich (absolute Gewichtsveränderung) bzw.  $p = 0,023$  (relative Gewichtsveränderung). Die Effektstärke  $\eta^2$  ist klein ( $0,073$  bzw.  $0,068$ ), was darauf hinweist, dass die Varianz stark von der Streuung innerhalb der einzelnen Gruppen beeinflusst wird. Im Tukey-HSD-Test ist der Unterschied des mittleren Gewichts zwischen den Gruppen mit Olanzapin und Haloperidol signifikant (absolut:  $p = 0,021$ , relativ:  $p = 0,027$ ), nicht jedoch verglichen mit Risperidon ( $p = 0,080$  bzw.  $p = 0,105$ ). Die

Clozapin-Gruppe unterscheidet sich nicht signifikant von den anderen. Die Schwankungsbreite ist groß: Die stärkste Gewichtszunahme (+21,2 kg) zeigte ein Patient mit Olanzapin, den größten Gewichtsverlust (-14,8 kg) ein Patient mit Haloperidol. Doch finden sich auch bei Patienten mit Olanzapin und Clozapin zum Teil Gewichtsverluste (Clozapin: -5,9 kg, Olanzapin: -1,2 kg).

### 3.2.3 Anfangsgewicht

Die relative Gewichtsveränderung (nicht jedoch die absolute) ist linear negativ abhängig vom Anfangsgewicht mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,225 ( $p=0,004$ ). Aus dem Streudiagramm (Abb. 6) wird ersichtlich, dass die Korrelation von geringer Güte ist ( $R^2=0,051$ ).



**Abb. 6.** Streudiagramm der Korrelation des Anfangsgewichts und der relativen Gewichtsveränderung.

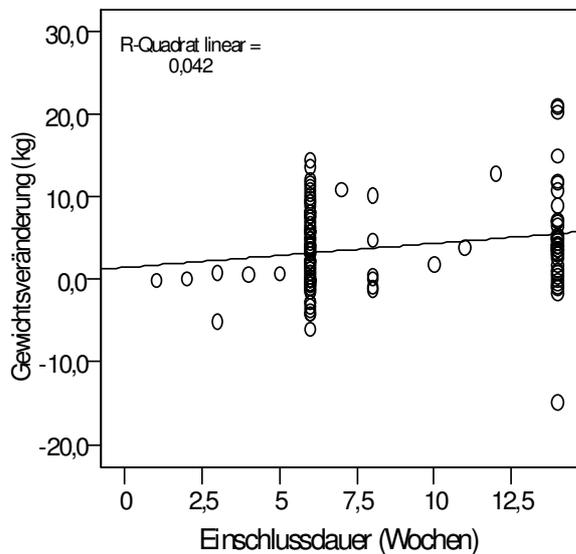
### 3.2.4 Therapieresistenz

Bei den Patienten mit zuvor beobachteter Therapieresistenz („Non-Responder“) findet sich eine deutlich geringere mittlere Gewichtszunahme ( $2,44 \pm 4,46$  kg bzw.  $3,1 \pm 6,1\%$ ) als bei den als „Responder“ ( $5,31 \pm 5,63$  kg bzw.  $7,3 \pm 7,5\%$ ) klassifizierten. Diese Ergebnisse unterscheiden sich signifikant für die absolute ( $p=0,001$ ) und die relative Gewichtsveränderung ( $p<0,001$ ). Auch hier ist die Effektstärke gering ( $\eta^2=0,075$  bzw.  $0,086$ ).

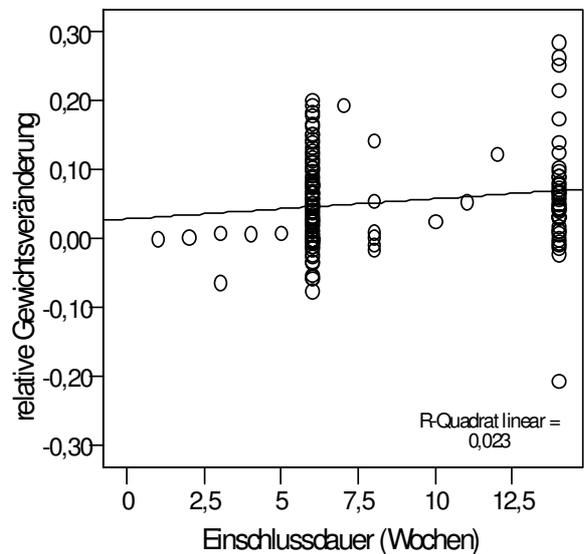
### 3.2.5 Einschlussdauer

Bei der absoluten wie der relativen Gewichtsveränderung lässt sich eine positive Korrelation mit der Einschlussdauer feststellen. Pearsons Korrelationskoeffizient beträgt  $0,205$  ( $p=0,008$ ,

$R^2=0,042$ ) bzw.  $0,153$  ( $p=0,036$ ,  $R^2=0,023$ ). Auch die BMI-Differenz zeigt eine positive Korrelation mit der Einschlussdauer (Korrelationskoeffizient  $0,299$ ,  $p=0,011$ ,  $R^2=0,089$ ). Die Güte der Regression ist auch hier gering. Zur Veranschaulichung des Zusammenhangs ist er in Streudiagrammen für die absolute (Abb. 7) und relative Gewichtsveränderung (Abb. 8) dargestellt.



**Abb. 7.** Streudiagramm der Korrelation von Einschlussdauer und absoluter Gewichtsveränderung.



**Abb. 8.** Streudiagramm der Korrelation von Einschlussdauer und relativer Gewichtsveränderung.

Zusammengefasst lässt sich von einem deutlichen Einfluss der Ethnizität, Medikation, Therapieresistenz, der Behandlungsdauer und des Anfangsgewichts auf die beobachtete Gewichtsveränderung ausgehen. Die beiden kombiniert untersuchten Kollektive unterscheiden sich darüber hinaus auch in den meisten Variablen von einander, nicht jedoch in der für die weitere Auswertung wichtigen absoluten und relativen Gewichtsveränderung. Daher wird hier nicht nur ein einfacher Genotyp-Phänotyp-Vergleich durchgeführt, sondern korrigierte Analysen unter Berücksichtigung der demographischen und klinischen Einflussfaktoren auf die Gewichtsveränderung als ANCOVA.

### 3.3 Resultate der Genotypisierung

#### 3.3.1 Häufigkeiten der Genotypen und Allele

Die Verteilungsmuster der Genotypen ist in der folgenden Tabelle (Tab. 17) im gesamten Kollektiv und getrennt für beide großen ethnischen Gruppen (Europäer und Afroamerikaner) dargestellt. Als „A“ ist das jeweilige Wildtyp-Allel und als „a“ das mutierte Allel (bzw. das

Minor-Allel) aufgeführt. Die Repeat-Sequenzen im MAOA uVNTR-Polymorphismus sind nach der Enzym-Aktivität entweder als High- (2 oder 3 Repeats; hohe Aktivität; „A“) oder als Low-Allel (3,5 oder 4 Repeats; niedrige Aktivität; „a“) zusammengefasst.

Mittels Chi-Quadrat-Test lassen sich signifikante Unterschiede der Genotypenverteilung zwischen Europäern und Afroamerikanern für ADRA1A Arg347Cys ( $p=0,013$ ), ADRA2A C-1291G ( $p<0,001$ ) und COMT Val158Met ( $p=0,002$ ) nachweisen. Zwischen Männern und Frauen lassen sich keine statistisch relevanten Unterschiede in der Genotypenverteilung feststellen.

		Genotypen			Chi-Quadrat-Test	
		AA	Aa	aa	$\chi^2$ (df=4)	p
ADRA1A Arg347Cys	insgesamt	30 (30%)	47 (47%)	24 (24%)	12,607	<b>0,013</b>
	<i>Europäer</i>	9	27	17		
	<i>Afroamerikaner</i>	18	18	4		
ADRA2A C-1291G	insgesamt	31 (24%)	57 (44%)	43 (33%)	27,410	<b>&lt;0,001</b>
	<i>Europäer</i>	27	25	14		
	<i>Afroamerikaner</i>	2	25	27		
ADRA2C 21bp-Ins/Del	insgesamt	95 (74%)	30 (23%)	3 (2%)	6,633	0,157
	<i>Europäer</i>	50	11	2		
	<i>Afroamerikaner</i>	37	17	0		
ADRB3 Trp64Arg	insgesamt	107 (93%)	6 (5%)	2 (2%)	7,742	0,102
	<i>Europäer</i>	59	3	1		
	<i>Afroamerikaner</i>	42	3	0		
MAOA T941G	insgesamt	89 (73%)	15 (12%)	19 (15%)	3,419	0,490
	<i>Europäer</i>	41	7	12		
	<i>Afroamerikaner</i>	42	6	5		
MAOA uVNTR <sup>a</sup>	insgesamt	50 (41%)	21 (18%)	50 (41%)	7,832	0,098
	<i>Europäer</i>	17	12	30		
	<i>Afroamerikaner</i>	28	7	16		
COMT Val158Met	insgesamt	41 (31%)	70 (54%)	19 (15%)	16,903	<b>0,002</b>
	<i>Europäer</i>	14	37	16		
	<i>Afroamerikaner</i>	25	25	2		
DBH TaqI	insgesamt	28 (23%)	60 (49%)	35 (28%)	0,595	0,964
	<i>Europäer</i>	15	30	16		
	<i>Afroamerikaner</i>	11	24	16		

**Tab. 17.** Häufigkeitsverteilung der Genotypen insgesamt und bei Europäern bzw. Afroamerikanern mit Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Gruppen Europäer, Amerikaner und Andere. <sup>a</sup>A: High-Allel (hohe Enzym-Aktivität), a: Low-Allel (niedrige Aktivität).

In Tab. 18 sind zur Übersicht die Häufigkeit der Minor-Allele im Gesamtsample und für die beiden großen ethnischen Gruppen sowie für Männer und Frauen getrennt aufgeführt. Die Häufigkeitsverteilung der Allele zwischen Europäern und Afroamerikanern wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Die Häufigkeiten unterscheiden sich dabei signifikant bei ADRA1A

Arg347Cys ( $p < 0,001$ ), ADRA2A C-1291G ( $p < 0,001$ ), MAOA uVNTR ( $p < 0,001$ ), COMT Val158Met ( $p < 0,001$ ) und MAOA *Fnu4HI* ( $p = 0,045$ ). Zwischen Männern und Frauen finden sich hingegen keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten der Allele.

	insgesamt	Ethnizität		Geschlecht	
		Europäer	Afroamerikaner	Männer	Frauen
ADRA1A Cys347	0,47	0,58	0,32	0,49	0,41
ADRA2A -1291G	0,55	0,40	0,73	0,53	0,58
ADRA2C 21bp-Del	0,14	0,12	0,16	0,15	0,11
ADRB3 Arg64	0,04	0,04	0,03	0,05	0,03
MAOA 941G	0,21	0,26	0,15	0,21	0,24
MAOA 3,5-/4fach uVNTR	0,50	0,61	0,38	0,48	0,54
COMT Met158	0,42	0,51	0,28	0,41	0,44
DBH <i>TaqI</i> T-Allel	0,53	0,51	0,55	0,53	0,53

Tab. 18. Häufigkeit des Minor-Allels insgesamt und im Vergleich zwischen Europäern und Afroamerikanern sowie Männern und Frauen.

### 3.3.2 Berechnungen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts

Die Ergebnisse aus der Berechnung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts für das gesamte Kollektiv sind in Tab. 19 zusammengefasst. Für die Polymorphismen der X-chromosomalen MAOA wurden das Gleichgewicht nur bei Frauen berechnet. Bei ADRB3 Trp64Arg befinden sich die Genotypen nicht im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Betrachtet man die Verteilung innerhalb der beiden ethnischen Subgruppen ist das Gleichgewicht jedoch gewahrt (Europäer:  $p = 0,057$ , Afroamerikaner:  $p = 0,748$ ). Auch bietet bei seltenen Genotypen der übliche Chi-Quadrat-Test nur eine schlechte Näherung, und die Überprüfung mittels eines exakten Testverfahrens basierend auf einer Monte-Carlo-Simulation mit 10.000 Permutationen ergab ein Gleichgewicht bei  $p = 0,141$ .

	insgesamt		Europäer	Afroamerikaner
	$\chi^2$ (df=1)	$p$	$p$	$p$
ADRA1A Arg347Cys	0,440	0,507	0,756	0,092
ADRA2A C-1291G	1,965	0,161	0,855	0,169
ADRA2C 21bp-Ins/Del	0,113	0,737	0,232	0,074
ADRB3 Trp64Arg	6,876	<b>0,009</b>	0,057	0,748
MAOA T941G <sup>a</sup>	0,967	0,325	0,933	0,218
MAOA uVNTR <sup>a</sup>	2,069	0,150	0,256	0,543
COMT Val158Met	1,546	0,214	0,388	0,140
DBH <i>TaqI</i>	0,055	0,814	0,900	0,723

Tab. 19. Berechnungen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts. <sup>a</sup>nur Frauen.

### 3.4 Einflüsse der Genotypen auf die Gewichtsveränderung

#### 3.4.1 Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA

Die folgenden Untersuchungsergebnisse zeigen die Gewichtsveränderung der Patienten mit den verschiedenen Genotypen aller untersuchten Polymorphismen im Einzelnen. Hierfür wurden ANOVA mit den Polymorphismen als unabhängige Variablen ohne Berücksichtigung von Kofaktoren durchgeführt. Die Ergebnisse der Varianzanalysen bei allen Genotypen für die absolute und die relative Gewichtsveränderung als abhängige Variablen sind der Tab. 20 zu entnehmen.

Einen anschaulichen grafischen Überblick über die mittlere absolute Gewichtsveränderung geben die folgenden Balkendiagramme für alle Polymorphismen. Unter den Diagrammen finden sich die Resultate der jeweiligen ANOVA (Abb. 9). Die Homogenität der Varianzen innerhalb der Gruppen wurde mit dem Levene-Test überprüft und besteht für alle Gruppen.

Insgesamt findet sich bei keinem der Polymorphismen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gewichtsveränderung und den einzelnen Genotypen. Lediglich für ADRA1A Arg347Cys lässt sich ein schwacher Trend beobachten ( $p=0,082$  für die absolute und  $p=0,072$  für die relative Gewichtsveränderung). Um einen direkten Vergleich der einzelnen Genotypen zu ermöglichen wurde zunächst ein Tukey-HSD-Test durchgeführt, welcher für keines der beiden Allele von ADRA1A Arg347Cys auf eine stärkere Gewichtszunahme schließen lässt. Zur weiteren Untersuchung des Einflusses der Allele wurde jeweils die Gewichtsveränderung für die homozygote Gruppe des einen Allels mit beiden das andere Allel enthaltenden Gruppen mittels T-Test verglichen. Dabei ergibt sich weder ein signifikanter Befund für das Arg-Allel ( $p=0,340$ ) noch für das Cys-Allel ( $p=0,123$ ).

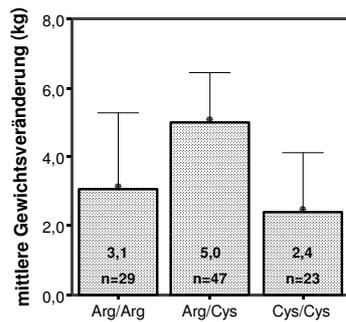
Beim Überprüfen eines möglichen Einflusses der Genotypen auf das Ausgangsgewicht finden sich keine signifikanten Zusammenhänge (Daten hier nicht aufgeführt). Bei Patienten mit dem COMT Val158-Allel ist ein schwacher Trend für ein höheres Ausgangsgewicht zu beobachten ( $n=130$ ,  $F=2,437$ ,  $df=2$ ,  $p=0,091$ ). Gruppieren man die beiden Gruppen mit Val-Allel und vergleicht sie mit den Met-Homozygoten, so ergibt der T-Test einen signifikanten Unterschied ( $T=-2,124$ ,  $df=128$ ,  $p=0,036$ , Val/Val & Val/Met:  $81,4 \pm 17,9$  kg, Met/Met:  $72,1 \pm 15,1$  kg).

Polymorphismen (n)	Genotypen			ANOVA	
				F (df=2)	p
<i>ADRA1A Arg347Cys</i>	Arg/Arg	Arg/Cys	Cys/Cys		
Gewicht absolut [kg] (99)	3,06±5,82	5,00±4,93	2,38±4,04	2,569	0,082
Gewicht relativ (101)	4,0±7,4%	6,8±7,0%	3,2±5,7%	2,696	0,072
BMI (39)	1,13±2,65	1,83±1,80	1,07±1,56	0,523	0,597
<i>ADRA2A C-1291G</i>	C/C	C/G	G/G		
Gewicht absolut [kg] (129)	3,20±5,82	4,34±4,64	3,81±5,93	0,457	0,635
Gewicht relativ (131)	4,2±7,7%	6,1±6,9%	4,9±7,3%	0,829	0,439
BMI (56)	0,55±3,03	1,52±1,73	2,05±2,55	1,336	0,271
<i>ADRA2C Ins/Del</i>	Ins/Ins	Ins/Del	Del/Del		
Gewicht absolut [kg] (127)	4,01±5,29	3,94±5,93	5,47±5,06	0,109	0,897
Gewicht relativ (128)	5,4±7,0%	5,5±8,7%	7,1±7,0%	0,074	0,928
BMI (54)	1,59±2,17	1,26±2,72	1,92±2,63	0,133	0,875
<i>ADRB3 Trp64Arg</i>	Trp/Trp	Trp/Arg	Arg/Arg		
Gewicht absolut [kg] (113)	4,09±5,22	6,10±4,57	2,80±1,27	0,501	0,607
Gewicht relativ (115)	5,6±7,1%	9,7±7,4%	3,3±1,2%	1,096	0,338
BMI (44)	1,78±2,19	1,66±3,04	1,32	0,024	0,976
<i>MAOA T941G</i>	T/T	T/G	G/G		
Gewicht absolut [kg] gesamt (122)	4,02±5,75	3,26±3,28	4,40±5,18	0,188	0,829
Männer (86)	4,00±5,87	-	4,52±5,31	0,111	0,740
Frauen (36)	4,07±5,46	3,26±3,28	2,30	0,175	0,840
Gewicht relativ gesamt (123)	5,5±7,9%	5,1±5,9%	5,7±6,6%	0,025	0,975
Männer (87)	5,3±7,9%	-	5,9±6,7%	0,083	0,774
Frauen (36)	6,0±8,0%	5,1±5,9%	2,7%	0,151	0,860
BMI gesamt (56)	1,55±2,50	1,23±1,16	1,11±1,47	0,153	0,859
Männer (45)	1,31±2,30	-	1,11±1,47	0,054	0,818
Frauen (11)	3,30±3,45	1,23±1,16	-	1,940	0,197
<i>MAOA uVNTR<sup>a</sup></i>	Lo/Lo	Lo/Hi	Hi/Hi		
Gewicht absolut [kg] gesamt (119)	4,85±6,22	3,19±3,29	3,57±5,35	0,974	0,381
Männer (85)	5,00±6,49	-	3,58±4,91	1,274	0,262
Frauen (34)	3,52±2,88	3,19±3,29	3,53±7,65	0,021	0,979
Gewicht relativ gesamt (121)	6,4±8,1%	5,2±5,9%	4,9±7,4%	0,527	0,592
Männer (87)	6,4±8,3%	-	4,9±6,8%	0,862	0,356
Frauen (34)	6,2±7,0%	5,2±5,9%	4,9±10,5%	0,046	0,955
BMI gesamt (56)	1,45±2,29	1,05±1,06	1,43±2,36	0,054	0,947
Männer (47)	1,48±2,36	-	1,10±1,82	0,359	0,552
Frauen (9)	0,95±1,00	1,05±1,06	3,52±4,61	0,804	0,491
<i>COMT Val158Met</i>	Val/Val	Val/Met	Met/Met		
Gewicht absolut [kg] (130)	4,44±5,40	3,40±5,70	4,21±3,73	0,535	0,587
Gewicht relativ (130)	5,7±7,0%	4,5±7,8%	6,5±6,0%	0,695	0,501
BMI (56)	1,52±2,13	1,34±2,46	1,47±1,58	0,039	0,962
<i>DBH TaqI</i>	C/C	C/T	T/T		
Gewicht absolut [kg] (121)	3,26±5,56	3,87±5,46	4,14±4,73	0,219	0,804
Gewicht relativ (123)	4,7±8,1%	5,4±7,7%	5,4±6,0%	0,094	0,910
BMI (50)	1,13±2,62	1,70±2,33	1,09±1,67	0,408	0,667

**Tab. 20.** Mittel der absoluten und relativen Gewichtsveränderung sowie der BMI-Differenz innerhalb der einzelnen Genotypen.

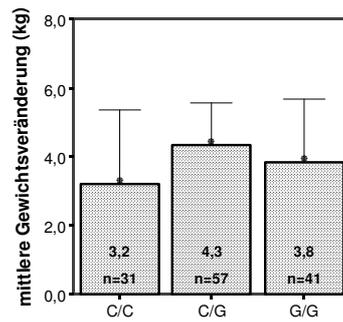
<sup>a</sup>als Hi- bzw. Lo-Allel gruppiert.

a) ADRA1A Arg347Cys



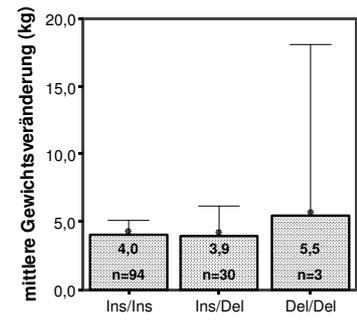
F=2,569, df=2, p=0,082 (n=99)

b) ADRA2A C-1291G



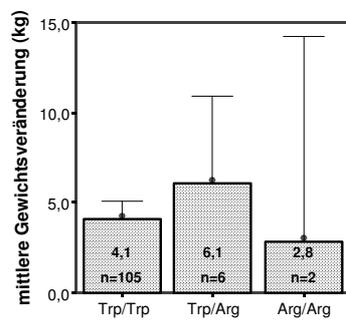
F=0,457, df=2, p=0,635 (n=129)

c) ADRA2C 21bp Ins/Del



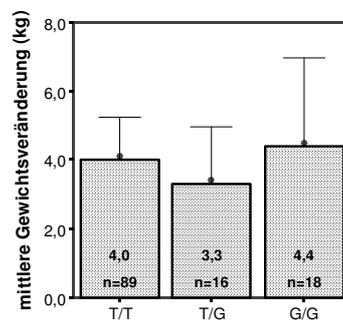
F=0,109, df=2, p=0,897 (n=127)

d) ADRB3 Trp64Arg



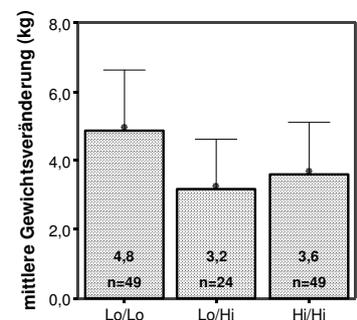
F=0,501, df=2, p=0,607 (n=113)

e) MAOA T941G



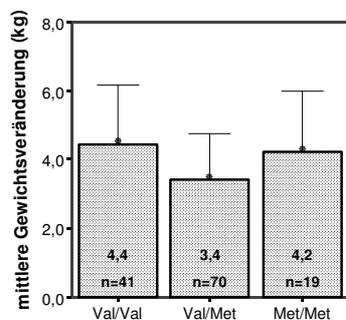
F=0,186, df=2, p=0,829 (n=122)

f) MAOA uVNTR



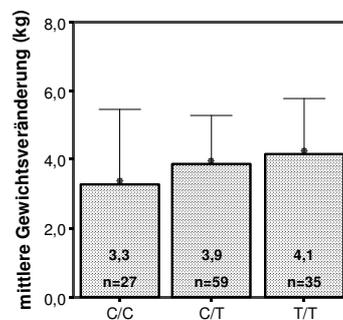
F=0,974, df=2, p=0,381 (n=119)

g) COMT Val158Met



F=0,695, df=2, p=0,501 (n=130)

h) DBH TaqI



F=0,219, df=2, p=0,804 (n=121)

Abb. 9. Mittlere Gewichtsveränderung bei allen untersuchten Polymorphismen. (mit Fehlerbalken für 95%-Vertrauensbereich)

### 3.4.2 Gewichtszunahmen von über 7 Prozent

Da in Publikationen häufig eine 7%-Schwellenwert als klinisch relevante Gewichtszunahme definiert ist, sind die Untersuchungsergebnisse der Vollständigkeit halber und zur besseren Vergleichbarkeit hier auch in dieser Form dargestellt. Tab. 21 zeigt den relativen Anteil der

Patienten pro Genotyp mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7 Prozent des Anfangsgewichts und die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests.

	Genotypen			Chi-Quadrat-Test	
	AA	Aa	aa	$\chi^2$ (df=2)	p
ADRA1A Arg347Cys (n=101)	0,27	0,40	0,25	2,418	0,298
ADRA2A C-1291G (n=131)	0,38	0,39	0,23	3,063	0,216
ADRA2C 21bp-Ins/Del (n=128)	0,38	0,30	0,33	0,626	0,731
ADRB3 Trp64Arg (n=115)	0,36	0,67	0,00	3,549	0,170
MAOA T941G (n=123)	0,76	0,07	0,17	1,526	0,466
MAOA uVNTR <sup>a</sup> (n=121)	0,48	0,14	0,39	1,358	0,507
COMT Val158Met (n=130)	0,39	0,26	0,47	4,122	0,127
DBH TaqI (n=123)	0,36	0,33	0,34	0,049	0,976

Tab. 21. Anteil der Patienten mit einer relativen Gewichtszunahme >7% pro Genotyp. <sup>a</sup>als Hi- bzw. Lo-Allel gruppiert.

Die Ergebnisse eines Chi-Quadrat-Tests über die Häufigkeit der Allele ist in Tab. 22 dargestellt.

	Allel	relative Gewichtszunahme		Chi-Quadrat-Test	
		≤7%	>7%	$\chi^2$ (df=1)	p
ADRA1A Arg347Cys (n=101)	Arg	0,53	0,53	0,000	1,000
	Cys	0,47	0,47		
ADRA2A C-1291G (n=131)	C	0,42	0,52	2,011	0,156
	G	0,58	0,48		
ADRA2C 21bp-Ins/Del (n=128)	Ins	0,85	0,88	0,386	0,534
	Del	0,15	0,12		
ADRB3 Trp64Arg (n=115)	Trp	0,96	0,95	0,117	0,733
	Arg	0,04	0,05		
MAOA Fnu4HI (n=123)	T	0,69	0,76	1,231	0,267
	G	0,31	0,24		
MAOA uVNTR (n=121)	Lo	0,30	0,43	3,661	0,056
	Hi	0,70	0,57		
COMT Val158Met (n=130)	Val	0,59	0,58	0,021	0,886
	Met	0,41	0,42		
DBH (n=123) TaqI	C	0,47	0,48	0,020	0,887
	T	0,53	0,52		

Tab. 22. Häufigkeit der Allele bezüglich ≤7% oder >7% relativer Gewichtszunahme.

Es finden sich keine signifikanten Zusammenhänge, jedoch ein nicht-signifikanter Trend für den Genotyp Trp/Arg bei ADRB3 ( $p=0,170$ ) und Met/Met bei COMT ( $p=0,127$ ). Bei MAOA uVNTR lässt sich ein Trend für eine stärkere Gewichtszunahme bei Trägern des Lo-Allels feststellen ( $p=0,056$ ).

Der Vergleich der Genotypen im Bezug auf die Veränderung des Body-Mass-Index liefert ebenfalls keinerlei Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang.

### 3.5 Berücksichtigung der Kofaktoren bei der Analyse des Einflusses der Genotypen

#### 3.5.1 Untersuchungen innerhalb der ethnischen Subgruppen

Innerhalb der beiden großen ethnischen Gruppen (Europäer und Afroamerikaner) wurden getrennte Untersuchungen zwischen der Gewichtsveränderung und den Genotypen der verschiedene Polymorphismen durchgeführt. Eine Übersicht über die mittlere absolute Gewichtsveränderung bei allen Polymorphismen getrennt für beide ethnischen Gruppen gibt Abb. 10.

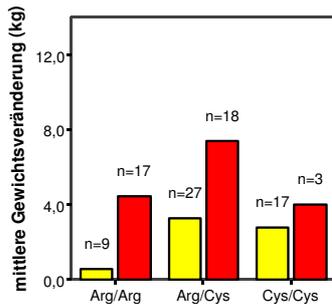
- US-Amerikaner europäischer Herkunft

Für die Patienten europäischer Ethnizität findet sich für ADRB3 Trp64Arg bei der relativen Gewichtsveränderung ein signifikanter Befund in der ANOVA ( $F=3,472$ ,  $df=2$ ,  $p=0,037$ ). Die Effektstärke ist gering ( $\eta^2=0,104$ ). Bei der absoluten Gewichtszunahme findet sich lediglich ein Trend ( $p=0,110$ ) (vgl. Abb. 10d). Einschränkend für die Beurteilung dieses Resultats ist jedoch der Umstand, dass nur vier Patienten über das Arg-Allel verfügen und davon nur einer homozygot ist, was eine Post-Hoc-Analyse verhindert. Daher wurde die homozygote Gruppe des Trp-Allels ( $n=59$ ) und die beiden das Arg-Allel enthaltenden Gruppen ( $n=4$ ) mittels T-Test verglichen. Dabei ergibt sich für die absolute Gewichtsveränderung ein nicht-signifikanter Trend ( $T=1,725$ ,  $df=61$ ,  $p=0,090$ , Trp/Trp:  $2,68\pm 4,08$  kg, Trp/Arg & Arg/Arg:  $6,30\pm 3,72$  kg) und für die relative Gewichtsveränderung sogar ein signifikanter Befund ( $T=2,112$ ,  $df=61$ ,  $p=0,039$ , Trp/Trp:  $3,8\pm 5,8\%$ , Trp/Arg & Arg/Arg:  $10,2\pm 7,3\%$ ).

Weiterhin ließen sich nicht-signifikante Trends zwischen der absoluten Gewichtsveränderung und den Genotypen bei Patienten europäischer Ethnizität auch für ADRA2A C-1291G feststellen ( $F=2,681$ ,  $df=2$ ,  $p=0,076$ ) beobachten (vgl. Abb. 10b). Jedoch ist die Effektstärke als gering zu interpretieren ( $\eta^2=0,078$ ). Auch die Post-Hoc-Analyse mit einem Tukey-HSD-Test zeigt keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Genotypen ( $p=0,062$  für C/G vs. G/G). Beim Vergleich der relativen Gewichtsveränderung verstärkt sich der Trend leicht ( $F=2,913$ ,  $df=2$ ,  $p=0,062$ ) bei gleich bleibend geringer Effektstärke ( $\eta^2=0,085$ ). Der Tukey-HSD-Test zeigt eine grenzwertig signifikante Differenz zwischen den Genotypen C/G und G/G ( $p=0,049$ ). Da die Homogenität der Varianzen gemessen durch den Levene-Test nur knapp gewahrt bleibt ( $p=0,058$ ), wurde auch ein Games-Howell-Test durchgeführt, der für diese beiden Genotypen einen  $p$ -Wert von 0,008 ergibt. Die homozygote Gruppe des G-Allels ( $n=14$ ) und die beiden das C-Allel enthaltenden Gruppen ( $n=52$ ) wurden mittels T-Test verglichen. Dabei ergibt sich ein

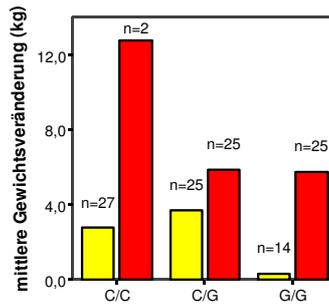
hochsignifikanter Befund für die absolute Gewichtsveränderung ( $T=-2,920$ ,  $df=36$ ,  $p=0,006$ , G/G:  $0,28\pm 2,82$  kg, C/C & C/G:  $3,21\pm 4,78$  kg) und für die relative Gewichtsveränderung ( $T=-3,139$ ,  $df=42$ ,  $p=0,003$ , G/G:  $0,3\pm 3,6\%$ , C/C & C/G:  $4,6\pm 6,9\%$ ). Dies könnte ein Hinweis sein für eine erhöhte Gewichtszunahme bei europäisch-stämmigen Patienten, die Träger des C-Allels sind.

a) ADRA1A Arg347Cys



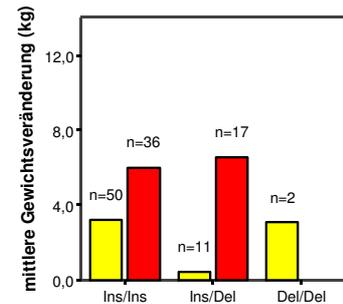
E:  $n=53$ ,  $F=1,125$ ,  $df=2$ ,  $p=0,333$   
A:  $n=38$ ,  $F=1,632$ ,  $df=2$ ,  $p=0,210$

b) ADRA2A C-1291G



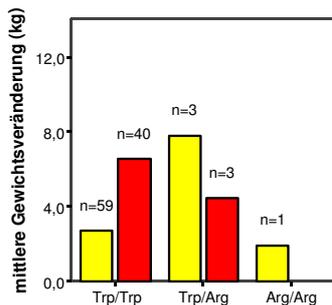
E:  $n=66$ ,  $F=2,681$ ,  $df=2$ ,  $p=0,076$   
A:  $n=52$ ,  $F=1,442$ ,  $df=2$ ,  $p=0,246$

c) ADRA2C 21bp Ins/Del



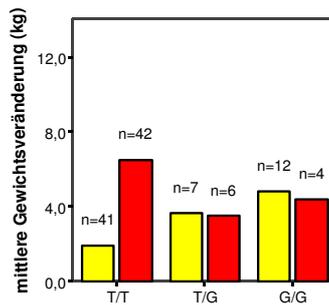
E:  $n=63$ ,  $F=1,600$ ,  $df=2$ ,  $p=0,210$   
A:  $n=53$ ,  $F=0,117$ ,  $df=2$ ,  $p=0,734$

d) ADRB3 Trp64Arg



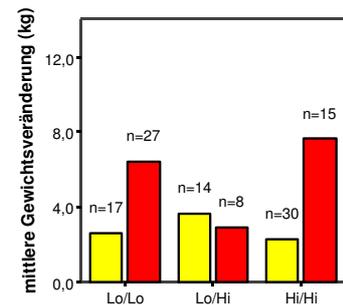
E:  $n=63$ ,  $F=2,291$ ,  $df=2$ ,  $p=0,110$   
A:  $n=43$ ,  $F=0,343$ ,  $df=2$ ,  $p=0,561$

e) MAOA T941G



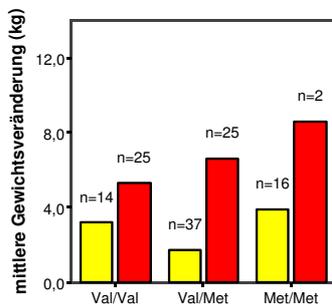
E:  $n=59$ ,  $F=1,961$ ,  $df=2$ ,  $p=0,150$   
A:  $n=52$ ,  $F=0,886$ ,  $df=2$ ,  $p=0,419$

f) MAOA uVNTR



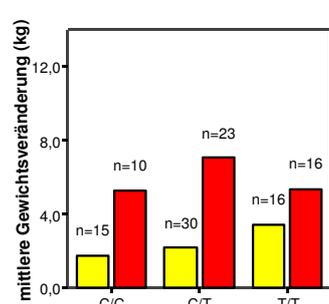
E:  $n=59$ ,  $F=0,251$ ,  $df=2$ ,  $p=0,779$   
A:  $n=49$ ,  $F=1,256$ ,  $df=2$ ,  $p=0,295$

g) COMT Val158Met



E:  $n=67$ ,  $F=1,419$ ,  $df=2$ ,  $p=0,249$   
A:  $n=52$ ,  $F=0,509$ ,  $df=2$ ,  $p=0,605$

h) DBH TaqI



E:  $n=66$ ,  $F=0,594$ ,  $df=2$ ,  $p=0,555$   
A:  $n=49$ ,  $F=0,599$ ,  $df=2$ ,  $p=0,553$

Legend:   
■ europäisch   
■ afro-amerikanisch

Abb. 10. Mittlere absolute Gewichtsveränderung und Resultate der ANOVA bei allen Polymorphismen nach ethnischen Gruppen getrennt. E: Europäer, A: Afroamerikaner.

Beim Vergleich des Einflusses der Allele bei ADRA1A Arg347Cys lässt sich keine signifikant stärkere absolute oder relative Gewichtszunahme bei den Patienten mit dem Cys-Allel feststellen ( $p=0,148$  bzw.  $p=0,237$ ) (vgl. Abb. 10a).

Der T-Test für ADRA2C Ins/Del mit dem Vergleich der Ins-Homozygoten mit den beiden das Del-Allel enthaltenden Gruppen ergibt einen Trend für die relative Gewichtszunahme ( $p=0,079$ ) mit einer stärkeren Gewichtszunahme in der homozygoten Gruppe mit dem Ins-Allel (vgl. Abb. 10c).

Ein deutlicher Trend findet sich im T-Test auch für eine stärkere Gewichtszunahme bei männlichen und weiblichen Patienten mit G-Allel beim MAOA T941G-Polymorphismus (Gewichtsveränderung absolut:  $p=0,059$ , relativ:  $p=0,061$ ) (vgl. Abb. 10e). Isolierte betrachtet verliert sich der Trend jedoch bei Männern ( $p=0,098$ ) und Frauen ( $p=0,299$ ).

- Afroamerikaner

Bei den Afroamerikanern finden sich für keinen der Polymorphismen signifikante Ergebnisse. Beim Vergleich des Einflusses der Allele durch einen T-Test ergibt sich für ADRA2A C-1291G ein Trend für eine höhere absolute Gewichtszunahme bei Homozygoten mit dem C-Allel ( $p=0,093$ ) (vgl. Abb. 10b). Für ADRA1A Arg347Cys lässt sich auch für die Afroamerikaner keine signifikant stärkere absolute oder relative Gewichtszunahme bei den Patienten mit dem Cys-Allel feststellen ( $p=0,152$  bzw.  $p=0,118$ ) (vgl. Abb. 10a).

Auf Grund der geringen Fallzahlen und der Resultate der Untersuchung im Gesamtsample (Kap. 3.4) wurden keine Untersuchungen mit dem Body-Mass-Index als abhängige Variable durchgeführt.

### 3.5.2 Gewichtszunahme bei Behandlung mit Clozapin und Olanzapin

Bei der Behandlung mit Clozapin und Olanzapin waren die höchsten Mittel- und Maximalwerte der absoluten und relativen Gewichtsveränderung festgestellt worden (vgl. Kap. 3.2). Auch aus den theoretischen Vorüberlegungen (Kap. 1) heraus ist eine gesonderte Untersuchung der Patienten, welche Clozapin oder Olanzapin erhielten, von Interesse.

Es findet sich jedoch für keine der jeweils in Abhängigkeit von den Polymorphismen untersuchten Variablen absolute bzw. relative Gewichtsveränderung und BMI-Differenz ein signifikanter Zusammenhang. Schwache Trends sind für die absolute Gewichtsveränderung bei

ADRA1A Arg347Cys ( $p=0,129$ ) mit geringster Gewichtszunahme beim Cys/Cys-Genotyp ( $2,46 \pm 3,95$  kg) und bei MAOA uVNTR ( $p=0,136$ ) mit stärkster Gewichtszunahme beim homozygoten 3fach-Repeat/Lo-Allel ( $5,94 \pm 5,86$  kg) festzustellen. Der Trend für MAOA lässt sich jedoch nicht bei der isolierten Untersuchung von Frauen und Männern wiederfinden. Auch für die relative Gewichtsveränderung findet sich ein schwacher Trend bei ADRA1A ( $p=0,129$ ), sowie ein sehr schwacher Trend bei ADRB3 Trp64Arg ( $p=0,165$ ) mit einem nicht-signifikanten Unterschied zwischen dem Trp/Trp- ( $5,8 \pm 7,4\%$  Gewichtszunahme) und Trp/Arg-Allel ( $12,0 \pm 5,1\%$  Gewichtszunahme,  $p=0,068$ ).

### 3.5.3 Vergleich zwischen Männern und Frauen

Da in vorherigen Studien deutlich unterschiedliche Auswirkungen des Geschlechts auf die Phänotypausprägung bei einzelnen Genen des noradrenergen Systems festgestellt worden waren, ist eine getrennte Untersuchung der Gewichtszunahme bei Männern und Frauen interessant. Es lässt sich in unserem Kollektiv jedoch keine Assoziation der Genotypen mit absoluter oder relativer Gewichtszunahme oder dem BMI bei isolierter Betrachtung der männlichen bzw. weiblichen Patienten beobachten.

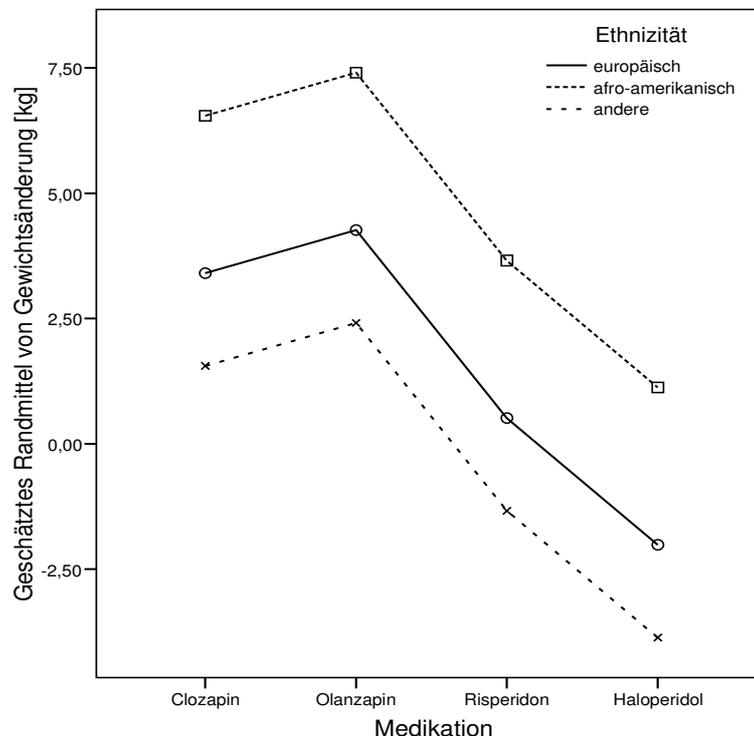
### 3.5.4 Varianzanalysen mit Kofaktoren und Kovariaten (mehrfaktorielle ANCOVA)

Zur besseren Berücksichtigung der demographischen und klinischen Variablen bei der Untersuchung möglicher genetischer Einflüsse auf die AP-induzierte Gewichtszunahme lassen sich diese in der mehrfaktoriellen Varianzanalyse als Kofaktoren bzw. Kovariaten (ANCOVA) einschließen. Dabei werden Designs (Versuchspläne) erstellt, die den Einfluss der unabhängigen Variablen zunächst getrennt voneinander oder zusätzlich jeweils miteinander kombiniert (angepasstes vs. gesättigtes Modell) auf die abhängige Variable bestimmen können. Die Anzahl der vergleichbaren Kofaktoren wird dabei jedoch sowohl von der Kategorienanzahl der eingeschlossenen Variablen als auch von der Größe des untersuchten Kollektivs beschränkt.

Aus den bereits dargelegten Einflüssen der Ethnizität, der Art der Medikation, des Anfangsgewichts, der Einschlussdauer und der Therapieresistenz auf die Gewichtsveränderung (Kap. 3.2), bieten diese Variablen sich als Kofaktoren (Ethnizität, Medikation, Therapieresistenz) bzw. Kovariaten (Anfangsgewicht, Einschlussdauer) für die Untersuchung der einzelnen genetischen Polymorphismen an. Eine eventuelle Abhängigkeit der Variablen (Interaktion) wurde jeweils überprüft. Alle verwendeten Variablen zeigen demnach Unabhängigkeit voneinander.

Für die Berechnungen mit der absoluten Gewichtsveränderung als abhängige Variable stellt sich folgendes Design als am besten geeignet dar: eine 4-faktorielle ANCOVA zur Untersuchung eines genetischen Polymorphismus als 1. Faktor und korrigiert für Ethnizität, Medikation und Therapieresistenz (Kofaktoren) unter Berücksichtigung der Einschlussdauer als Kovariate in einem angepassten Modell ohne Interaktionen. Da keine der klinischen und demographischen Variablen Interaktionseffekte zeigen, werden sie nur einzeln berücksichtigt und ergeben signifikante Ergebnisse bei  $p < 0,05$ . Wegen ungleicher Zellhäufigkeiten wird ein nicht-orthogonales und unbalanciertes Modell benutzt, in welchem die Quadratsummen korrigiert nach Typ III berechnet werden. Das Auftreten einer einzigen leeren Zelle wird toleriert und die Quadratsumme nach Typ IV berechnet.

Das Modell zeigt eine korrigierte Güte von  $R^2 = 0,260$ , erklärt also etwa ein Viertel der Gewichtsveränderung. Die Effektgröße Partielles  $\eta^2$  ( $\eta^2$ ) gibt den Anteil der einzelnen Variablen an  $R^2$  wieder. Danach zeigen Ethnizität (partielles  $\eta^2 = 0,116$ ) und Medikation (partielles  $\eta^2 = 0,104$ ) den größten Anteil. Therapieresistenz hat einen geringeren Effekt (partielles  $\eta^2 = 0,075$ ) und die Einschlussdauer den kleinsten (partielles  $\eta^2 = 0,046$ ).



**Abb. 11.** Profildigramm der ANCOVA mit Ethnizität, Medikation und Therapieresponse als Faktoren und Einschlussdauer als Kovariate.

Das Profildiagramm des Modells (Abb. 11) stellt die Unabhängigkeit der berücksichtigten Variablen voneinander graphisch dar (die Kurven verlaufen parallel zueinander). Darin spiegelt sich der bereits erläuterte Umstand wider, dass Patienten mit Clozapin und Olanzapin sowie Afroamerikaner jeweils die deutlichste Gewichtszunahme verzeichnen. Für die relative Gewichtsveränderung und die BMI-Differenz wird als zusätzliche Kovariate das Anfangsgewicht berücksichtigt. Dadurch erhöhte sich der  $R^2$ -Wert noch einmal geringfügig (für die relative Gewichtsveränderung auf 0,263 und für die BMI-Differenz auf 0,279).

Tab. 23 zeigt die unter Berücksichtigung der demographischen und klinischen Variablen korrigierten mittleren Gewichtsveränderungen für alle untersuchten Genotypen. Wie schon in der einfaktoriellen ANOVA findet sich ein starker Trend für ADRA1A Arg347Cys für die absolute ( $p=0,060$ ) und relative Gewichtsveränderung ( $p=0,072$ ). Die Effektgröße ist vergleichbar mit der der demographischen und klinischen Variablen (partiell  $\eta^2=0,061$  bzw.  $0,058$ ). Die stärkere Gewichtszunahme zeigt sich bei den Patienten mit dem Cys-Allel. Homozygote Träger des Arg-Allels nehmen im Mittel nur  $0,7 \pm 1,1$  kg zu ( $n=29$ ) während die Träger eines oder zweier Cys-Allele  $3,0 \pm 0,9$  kg ( $n=70$ ) Gewichtszunahme verzeichnen ( $F=4,263$ ,  $df=1$ ,  $p=0,042$ ). Darüber hinaus bleiben jedoch alle Ergebnisse für die anderen Gene deutlich oberhalb der 5%-Schwelle des Vertrauensbereichs. Die Überprüfung auf Interaktionen zwischen den Kofaktoren Geschlecht bzw. Ethnizität (jeweils erster Faktor) mit den Genen (zweiter Faktor) sowie der absoluten Gewichtsveränderung als abhängige Variable ergibt in der ANCOVA keinerlei Hinweis auf einen wechselseitigen Einfluss. Lediglich bei ADRA2A zeigt sich ein grenzwertig nicht-signifikanter  $p$ -Wert ( $p=0,059$ ) für Ethnizität. Demnach zeigen heterozygote Genotypen bei den Europäern die stärkste Gewichtszunahme, bei den Afroamerikanern die geringste. Bei beiden Ethnizität lässt sich jedoch tendenziell eine starke Gewichtszunahme für Träger des C-Allels beobachten.

Polymorphismus (n)	Genotypen			ANCOVA <sup>a</sup>	
				F (df=2)	p
<i>ADRA1A Arg347Cys</i>	Arg/Arg	Arg/Cys	Cys/Cys		
Gewicht absolut [kg] (99)	0,79±1,14	3,59±1,03	2,05±1,21	2,898	0,060
Gewicht relativ (101)	1,1±1,6%	4,9±1,4%	2,9±1,7%	2,716	0,072
BMI (39)	0,65±0,64	1,88±0,69	1,56±0,70	0,951	0,398
<i>ADRA2A C-1291G</i>	C/C	C/G	G/G		
Gewicht absolut [kg] (129)	2,45±1,10	2,63±0,80	1,57±0,97	0,571	0,566
Gewicht relativ (131)	3,3±1,5%	4,1±1,1%	1,8±1,3%	1,435	0,242
BMI (56)	0,35±0,71	1,35±0,39	1,78±0,61	1,133	0,331
<i>ADRA2C Ins/Del</i>	Ins/Ins	Ins/Del	Del/Del		
Gewicht absolut [kg] (127)	2,46±0,74	1,59±1,06	6,44±2,81	1,471	0,234
Gewicht relativ (128)	3,5±1,0%	2,7±1,4%	9,0±3,8%	1,271	0,284
BMI (54)	1,42±0,38	0,55±0,56	2,80±1,46	1,482	0,239
<i>ADRB3 Trp64Arg</i>	Trp/Trp	Trp/Arg	Arg/Arg		
Gewicht absolut [kg] (113)	2,32±0,84	3,17±1,96	5,93±3,28	0,658	0,520
Gewicht relativ (115)	3,5±1,2%	5,0±2,7%	8,3±4,5%	0,694	0,502
BMI (44)	1,19±0,36	0,14±1,35	4,14±1,94	1,359	0,271
<i>MAOA T941G</i>	T/T	T/G	G/G		
Gewicht absolut [kg] gesamt (122)	1,98±0,76	1,92±1,31	3,36±1,27	0,641	0,528
Männer (86)	1,86±0,89	-	3,26±1,40	1,010	0,318
Frauen (36)	0,47±1,62	0,40±1,43	1,50±4,07	0,041	0,960
Gewicht relativ gesamt (122)	3,0±1,0%	2,9±1,8%	4,4±1,7%	0,379	0,686
Männer (86)	2,5±1,2%	-	4,0±1,9%	0,607	0,438
Frauen (36)	3,0±2,6%	2,4±2,2%	6,0±6,3%	0,197	0,822
BMI gesamt (56)	1,16±0,35	1,30±0,86	0,83±0,75	0,107	0,899
Männer (45)	0,89±0,38	-	0,73±0,74	0,038	0,846
Frauen (11)	3,34±2,28	0,95±3,36	<sub>b</sub>	0,697	0,557
<i>MAOA uVNTR</i>	Lo/Lo	Lo/Hi	Hi/Hi		
Gewicht absolut [kg] gesamt (119)	2,38±0,87	1,83±1,17	2,58±0,85	0,184	0,832
Männer (85)	2,59±0,97	-	2,70±0,99	0,008	0,928
Frauen (34)	0,39±2,14	-0,25±1,63	-1,19±2,07	0,259	0,774
Gewicht relativ gesamt (119)	3,4±1,2%	2,9±1,6%	4,0±1,2%	0,264	0,768
Männer (85)	3,1±1,3%	-	3,8±1,3%	0,189	0,665
Frauen (34)	2,6±3,3%	3,0±2,7%	0,9±3,4%	0,371	0,694
BMI gesamt (56)	0,70±0,41	1,21±0,98	1,65±0,45	1,408	0,255
Männer (47)	0,79±0,42	-	1,34±0,50	0,784	0,382
Frauen (9)	<sub>b</sub>	<sub>b</sub>	<sub>b</sub>	<sub>b</sub>	<sub>b</sub>
<i>COMT Val158Met</i>	Val/Val	Val/Met	Met/Met		
Gewicht absolut [kg] (130)	2,63±0,90	1,89±0,80	3,32±1,27	0,760	0,470
Gewicht relativ (130)	3,5±1,2%	2,9±1,1%	5,0±1,7%	0,755	0,472
BMI (56)	1,17±0,54	1,12±0,42	1,64±0,86	0,157	0,855
<i>DBH TaqI</i>	C/C	C/T	T/T		
Gewicht absolut [kg] (121)	1,53±1,08	2,56±0,78	2,14±1,03	0,462	0,631
Gewicht relativ (123)	2,3±1,5%	3,9±1,1%	2,9±1,4%	0,631	0,534
BMI (50)	0,47±0,62	1,69±0,42	0,81±0,62	1,860	0,169

**Tab. 23.** Absolute und relative mittlere Gewichtsveränderung sowie BMI-Differenz bei den einzelnen Genotypen. <sup>a</sup>Kofaktoren: Ethnizität, Medikation, Therapieresistenz, Kovariaten: Einschlussdauer, bei relativer Gewichtsveränderung bzw. BMI-Differenz als abhängige Variable zusätzlich das Anfangsgewicht; <sup>b</sup>nicht abschätzbar.

### 3.6 Überprüfung auf Gen-Gen-Interaktionen

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit explorativen Analysen zur Aufdeckung möglicher Gen-Gen-Interaktion (Epistasis) im noradrenergen System. Epistasis kann mittels mehrfaktorieller ANCOVA mit den in Kapitel 3.5 beschriebenen angepassten Modellen untersucht werden. Im Falle einer nachgewiesenen statistischen Interaktion gehen beiden Gene gemeinsam in die Analyse ein. Die folgende Tabelle (Tab. 24) gibt einen Überblick über die Interaktionen in der ANCOVA mit der Gewichtsveränderung und der BMI-Differenz als abhängige Variablen. Das Auftreten von Allel-Kombinationen ohne Daten (leere Zellen) schränkt die Validität der Ergebnisse stark ein. Daher sind sie in der Tabelle markiert. Kombinationen mit mehr als einer leeren Zelle wurden aus der Beurteilung ausgeschlossen.

Für DBH *TaqI* und ADRA1A Arg347Cys zeigt sich bei der absoluten Gewichtsveränderung als abhängige Variable ein hochsignifikante Ergebnis ( $n=92$ ,  $F=4,281$ ,  $p=0,004$ , partielles  $\eta^2=0,184$ ). Im paarweisen Vergleich mittels Bonferroni-Test stellt sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem ADRA1A Arg/Arg- und Arg/Cys-Genotyp dar ( $p<0,001$ ). Bei der Kombination ADRA1A Arg/Arg und DBH C/C findet sich der stärkste Gewichtsverlust ( $-7,38 \pm 2,51$  kg), bei Arg/Cys und T/T die stärkste Zunahme ( $4,73 \pm 1,74$  kg).

Für die relativen Gewichtsveränderung ( $n=92$ ) und die BMI-Differenz ( $n=33$ ) als abhängige Variable zeigen sich vergleichbare Ergebnisse. Bei der BMI-Differenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem DBH C/C- und C/T-Allel ( $p=0,011$ ) sowie zwischen ADRA1A Arg/Arg und Arg/Cys ( $p=0,005$ ).

Beim Testen auf eine Interaktion zwischen ADRA2C 21bp-Ins/Del und COMT Val158Met findet sich für die absolute bzw. relative Gewichtsveränderung ein deutlicher Trend ( $p=0,085$  bzw.  $p=0,052$ ). Jedoch ist die Validität des Ergebnisses durch das Vorliegen einer leeren Zelle eingeschränkt (keine Patienten mit der Allel-Kombination Del/Del\*Val/Met).

Zusammenfassend zeigen Träger des ADRA1A Cys-Allels die gleichzeitig das DBH *TaqI* C-Allel aufwiesen eine starke Gewichtszunahme, so dass statistischen von einer Epistasis-Wirkung der beiden Gene gesprochen werden kann. Diese Analysen sind jedoch als explorativ zu bewerten und sollten mit Zurückhaltung interpretiert werden, zumal die Analysen nicht für multiples Testen korrigiert worden sind.

	ADRA1A	ADRA2A	ADRA2C	ADRB3	MAOA T941G	MAOA uVNTR	COMT
<i>absolute Gewichtsveränderung:</i>							
ADRA2A	0,947						
ADRA2C	0,727 <sup>a</sup>	0,627 <sup>a</sup>					
ADRB3	0,167 <sup>a</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>				
MAOA T941G	0,674	0,495	0,951 <sup>a</sup>	0,444 <sup>a</sup>			
MAOA uVNTR	0,514	0,415	- <sup>b</sup>	0,776 <sup>a</sup>	0,945 <sup>a</sup>		
COMT	0,674	0,446	0,085 <sup>a</sup>	0,215 <sup>a</sup>	0,479	0,615	
DBH	<b>0,004</b>	0,972	0,414	- <sup>b</sup>	0,141	0,861	0,509
<i>relative Gewichtsveränderung:</i>							
ADRA2A	0,991						
ADRA2C	0,773 <sup>a</sup>	0,635 <sup>a</sup>					
ADRB3	0,133 <sup>a</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>				
MAOA T941G	0,613	0,573	0,952 <sup>a</sup>	0,308 <sup>a</sup>			
MAOA uVNTR	0,439	0,350	- <sup>b</sup>	0,691 <sup>a</sup>	- <sup>b</sup>		
COMT	0,606	0,653	0,052 <sup>a</sup>	0,164 <sup>a</sup>	0,563	0,875	
DBH	<b>0,006</b>	0,940	0,578	- <sup>b</sup>	0,179	0,475	0,362
<i>BMI-Differenz:</i>							
ADRA2A	0,923 <sup>a</sup>						
ADRA2C	0,740 <sup>a</sup>	- <sup>b</sup>					
ADRB3	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>				
MAOA T941G	0,499 <sup>a</sup>	0,870 <sup>a</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>			
MAOA uVNTR	0,595 <sup>a</sup>	0,832 <sup>a</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		
COMT	0,805	0,185	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	0,663 <sup>a</sup>	0,652 <sup>a</sup>	
DBH	<b>0,003</b>	0,452	0,297 <sup>a</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	0,102

**Tab. 24.** P-Werte der ANCOVA-Berechnungen zur Gen-Gen-Interaktion. Kofaktoren: Ethnizität, Medikation, Therapieresistenz, Kovariaten: Einschlussdauer, bei relativer Gewichtsveränderung bzw. BMI-Differenz als abhängige Variable zusätzlich das Anfangsgewicht. <sup>a</sup>Vorkommen einer leeren Zelle. <sup>b</sup>Mehr als eine leere Zelle in der Analyse.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht die Rolle von sieben Kandidatengenen aus dem noradrenergen System auf die durch Antipsychotika (AP) induzierte Gewichtszunahme mit Hilfe von insgesamt acht verschiedenen Polymorphismen. Dafür wurden klinische Daten sowie die nach AP-Exposition zu beobachtende Gewichtszunahme auf Assoziationen mit diesen Polymorphismen hin getestet. ADRA1A, ADRA2A, ADRA2C und ADRB3 kodieren für die Adrenorezeptoren (AR)  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2C}$  und  $\beta_3$ , welche an Stoffwechselprozessen und der damit zusammenhängenden Regulierung des Körpergewichts beteiligt sind. Mit den Genen DBH, MAOA und COMT werden zum anderen drei der wichtigsten Enzyme (Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase, Monoaminoxidase A und Catechol-O-Methyltransferase) für Synthese und Metabolisierung von Noradrenalin (NA) berücksichtigt. Die Auswahl der Gene erfolgte im Hinblick auf pharmakologische Wirkmechanismen im noradrenergen System, die von AP moduliert werden. Die Arbeit basiert auf der Hypothese, dass die genetische Variation im noradrenergen System die zu beobachtende interindividuelle Varianz der Gewichtszunahme nach AP-Einnahme beeinflusst. Zusätzlich wurden auch weitere Einflussfaktoren wie klinische und demographische Variablen untersucht.

Der Effekt auf die Gewichtszunahme wurde für einige der hier eingeschlossenen Kandidatengene und Polymorphismen im noradrenergen System bisher zum Teil bislang noch nicht untersucht. Für andere Polymorphismen werden bestehende Erkenntnisse zur AP-induzierten Gewichtszunahme bestätigt bzw. erweitert. So wurde beispielsweise erstmals der ADRA2A C-1291G-Polymorphismus bei Patienten europäischer und afroamerikanischer Ethnizität untersucht.

Obgleich sich insgesamt überwiegend keine signifikanten Assoziationen finden, lässt die vorliegende Arbeit einen Einfluss des noradrenergen Systems auf die AP-induzierte Gewichtszunahme vermuten. Die Untersuchungen schliessen einen Zusammenhang mit DBH, MAOA und COMT nicht aus. Darüber hinaus ergeben sich an Hand verschiedener Analysen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen ADRA1A und einer verstärkten Gewichtszunahme, insbesondere bei Berücksichtigung eines synergistischen Effektes mit DBH (Epistasie). ADRB3 zeigt sich vor allem bei Patienten europäischer Abstammung mit Gewichtszunahme assoziiert. Bei dem ADRA2A-Gen zeigte sich eine signifikante Assoziation mit AP induzierter Gewichtszunahme.

#### **4.1 Demographische und klinische Einflüsse auf die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme**

Afroamerikaner nahmen in unserem Studienkollektiv mehr als doppelt soviel an Gewicht zu wie US-Amerikaner europäischer Herkunft. Neben interethnischen genetischen Ursachen werden allgemein auch Umwelteinflüsse, wie sozioökonomische und Lifestyle-Unterschiede für die starke Gewichtszunahme bei Afroamerikanern diskutiert [2, 30]. Alter und Geschlecht der Patienten zeigen hingegen keinen Einfluss auf das Gewicht. Anfangsgewicht und BMI zum Zeitpunkt des Studiebeginns haben einen geringgradigen Einfluss auf die Gewichtszunahme, wobei Patienten mit einem niedrigen Ausgangsgewicht eine höhere relative Gewichtszunahme aufweisen. Dies steht im Einklang mit anderen Untersuchungen [3]. Clozapin und Olanzapin zeichnen sich durch eine stärkere Gewichtszunahme aus als Risperidon und Haloperidol. Die in der vorliegenden Studie berücksichtigte Behandlungsdauer der Patienten von ca. acht Wochen ging mit einer eindeutigen Modulation des Gewichts einher. Auch ein therapeutisch gutes Ansprechen auf Clozapin scheint allgemein mit stärkerer Gewichtszunahme assoziiert zu sein, wie in anderen Studien berichtet [10]. Dieser Zusammenhang lässt sich somit auch anhand der hier vorliegenden Daten bestätigen.

#### **4.2 Genetische Einflüsse des noradrenergen Systems auf die Gewichtszunahme**

Abgesehen von ADRB3 Trp64Arg befinden sich alle Genotypen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, einer wichtigen Voraussetzung für die Arbeit mit populationsbasierten genetischen Daten. Innerhalb der ethnischen Subpopulationen und bei Anwendung eines exakten Testverfahrens ist das Gleichgewicht auch für ADRB3 gewahrt.

Die Allelfrequenzen im hier untersuchten Kollektiv entsprechen überwiegend denen in anderen Studien. (vgl. Tab. 25).

Im Gegensatz zur erwarteten Steigerung des Effekts eines Allels auf den Phänotyp, zeigen bei der Untersuchung der vorliegenden Arbeit heterozygote Träger des Arg347Cys-Polymorphismus in ADRA1A die stärkste Gewichtszunahme. Auch bei den anderen Polymorphismen findet sich nicht immer eine intuitiv zu erwartende lineare Steigerung. Von statistischen Fehlern abzugrenzen ist in diesem Zusammenhang ein als molekulare Heterosis bezeichneter Effekt, der in den letzten Jahren in der Humangenetik und insbesondere bei der Erforschung der Schizophrenie zunehmend diskutiert wird. Comings et al. [29] erwähnen in ihrem Review neben Beispielen aus dem dopaminergen und serotonergen System auch Arbeiten zu adrenergen

Rezeptoren. Sie nehmen dabei an, dass Heterosis in bis zu 50% aller Genassoziationen beim Menschen eine Rolle spielen könnte. Demnach wäre ein Phänotyp bevorzugt bei Heterozygoten anzutreffen, anstatt (traditionell) von seiner Assoziation mit einem einzigen Allel auszugehen.

Genvariante	vorliegende Arbeit	Studien anderer Autoren			
	Frequenz insg. (K/A)	Frequenz	N	Ethnizität	Referenz
ADRA1A	0,47 (0,58/0,33)*	0,66	83	US-Amerikaner <sup>b</sup>	[123]
		0,55	282	amerikan. Europäer <sup>b</sup>	[154]
		0,29	231	Afroamerikaner <sup>b</sup>	
		0,57	566	Briten <sup>c</sup>	[17]
ADRA2A	0,55 (0,40/0,73)*	0,27	494	kan. Europäer <sup>b</sup>	[52]
		0,66	274	kan. Afroamerikaner <sup>b</sup>	
		0,26	508	Briten <sup>c</sup>	[17]
		0,58	93	Chinesen <sup>c</sup>	[147]
ADRA2C	0,14 (0,12/0,16)	keine Studien			
ADRB3	0,04 (0,04/0,03)	0,08	480	kan. Europäer <sup>b</sup>	[51]
		0,10	271	kan. Afroamerikaner <sup>b</sup>	
		0,07	1020	Spanier <sup>b</sup>	[93]
		0,17	87	Chinesen <sup>c</sup>	[137]
MAOA T941G	0,22 (0,26/0,16)	0,35	132	Deutsche <sup>b</sup>	[133]
		0,66	98	Briten <sup>c</sup> (F)	[101]
		0,66	248	Briten <sup>c</sup> (M)	
MAOA uVNTR <sup>a</sup>	0,50 (0,61/0,38)*	0,64	80	Deutsche <sup>b</sup>	[36]
		0,58	110	Italiener <sup>b</sup>	
		0,54	377	US-Amerikaner <sup>d</sup> (F)	[59]
		0,51	286	US-Amerikaner <sup>d</sup> (M)	
		0,58	488	Finnen <sup>e</sup>	
COMT	0,42 (0,51/0,28)*	0,70	402	Briten <sup>b</sup> (F)	[97]
		0,44	94	Finnen <sup>c</sup>	[60]
DBH	0,53 (0,51/0,55)	0,52	191	Iren <sup>b</sup>	[153]
		0,22	150	Briten <sup>c</sup>	[148]

**Tab. 25.** Minorallelfrequenzen im Vergleich mit Studien anderer Autoren. E: Europäer, A: Afroamerikaner, F: nur Frauen, M: nur Männer. <sup>a</sup>Hi-Allel, <sup>b</sup>gesunde Probanden, <sup>c</sup>schizophrene Patienten, <sup>d</sup>bipolare und depressive Patienten, <sup>e</sup>gesunde Probanden und Alkoholiker. \*Unterschied der Allelfrequenzen zwischen Europäern und Afroamerikaner ist signifikant mit  $p < 0,01$ .

#### 4.2.1 Einfluss des Arg347Cys-Polymorphismus im $\alpha_{1A}$ -Adrenorezeptorgen

Der interessanteste Befund zeigt sich beim ADRA1A-Gen. Hier ist das Cys-Allel tendenziell mit einer stärkeren Gewichtszunahme assoziiert: Die für Kovariablen korrigierte ANCOVA zeigte dabei einen interessanten, wenn auch nicht-signifikanten Trend. Die Träger des Cys-Allels weisen zusammengefasst eine um 2,3 kg stärkere Gewichtszunahme auf als die Arg-Homozygoten, was sich in der Kombination mit dem T/T-Genotyp des *TaqI*-Polymorphismus von DBH noch verstärkt. Wenn dabei eine Gen-Gen-Interaktion vermutet werden kann, so muss an dieser Stelle jedoch auf den eher explorativen Charakter der statistischen Untersuchung

hingewiesen werden, die methodisch keine biologisch erwiesene, bzw. funktionell relevante Zusammenhänge berücksichtigt.

Arg347Cys wurde längere Zeit vor allem im Zusammenhang mit der arteriellen Hypertonie hin untersucht, und mehrere Studien assoziieren das Cys-Allel mit niedrigerem Blutdruck und niedriger symp. Akt. [64, 88, 129]. Basile et al. [13] fanden in einer Subpopulation unseres Kollektives einen nicht signifikanten Zusammenhang ( $n=60$ ,  $p=0,22$ ) zwischen dem Polymorphismus und Clozapin-induzierter Gewichtszunahme. Jedoch muss ergänzt werden, dass eine Veränderung im  $\alpha_{1A}$ -AR nur zu einem geringen Teil zur starken Gewichtszunahme unter Clozapin oder Olanzapin beitragen dürfte, da beispielsweise auch Risperidon einen starken  $\alpha_{1A}$ -AR-Antagonismus zeigt [48, 55, 114]. Die funktionelle Relevanz des Polymorphismus bleibt bisher jedoch weitestgehend ungeklärt. Es kann angenommen werden, dass der Polymorphismus zusammen mit anderen genetischen Varianzen des Gens die Funktion des  $\alpha_{1A}$ -AR beeinflusst. Er reguliert als prädominierender  $\alpha_1$ -AR-Subtyp im kardiovaskulären System Blutdruck und Gefäßwiderstand [88, 154]. In der peripheren Gewichtsregulation besitzt der Rezeptor lipolytische Eigenschaften und hat zudem Einfluss auf die Mikrozirkulation des Blutes im Fettgewebe [45]. Im ZNS spielt der Rezeptor eine Rolle im Sinne einer anorektischen Funktion. Eine Dominanz des Cys-Allels drückt sich bei all diesen Funktionen eventuell in einer reduzierten Effektivität des Rezeptors aus.

Über einen synergistischen Effekt durch das DBH gibt es bisher nach noch keine Untersuchungen, so dass hier erstmals Hinweise für eine mögliche Verstärkung der gewichts-induzierenden Effekte gefunden wurden.

#### 4.2.2 Einflüsse des $\alpha_{2A}$ -Adrenorezeptors und $\alpha_{2C}$ -Adrenorezeptors

- Einfluss des  $\alpha_{2A}$ -Adrenorezeptors und seines C-1291G-Polymorphismus

Für ADRA2A findet sich keine Assoziation mit AP-induzierter Gewichtszunahme, gleichwohl sich in der isolierten Betrachtung der Ethnien interessante und zum Teil auch signifikante Befunde bei Europäern ergeben. Danach weisen Träger des C-Allels eine stärkere Gewichtszunahme auf [126]. Auch in der allelotypischen Analyse findet sich eine signifikante Assoziation.

Insbesondere der C-1291G Polymorphismus ist unter den für ADRA2A gefundenen Polymorphismen bislang mit verstärkter Gewichtszunahme und Fehlregulation des Glukose- und Lipid-Stoffwechsels assoziiert worden [37, 52, 57, 77, 78, 106, 107, 112, 128, 147]. Als

Polymorphismus in der Promoterregion scheint C-1291G die Expression von ADRA2A zu beeinflussen und könnte für die  $\alpha_{2A}$ -Rezeptordichte mit verantwortlich sein. Die in einem asiatischen Kollektiv durchgeführte Untersuchung von Clozapin-induzierter Gewichtszunahme stellte eine Assoziation des höheren Gewichts bei homozygoten Trägern des G-Allels ( $n=93$ ,  $p=0,023$ ) fest [147]. Ein ähnliches Ergebnis fanden Park et al. [106] ebenfalls in einem asiatischen Kollektiv für Olanzapin ( $n=82$ ,  $p=0,028$ ). Der in der vorliegenden Arbeit registrierte gegenteilige Trend zu einer Assoziation des C-Allels mit höherem Gewicht könnte mehrere Ursachen haben. Zum einen wurden hier andere ethnische Gruppen untersucht, für die es bisher keine spezifischen Daten, jedoch unterstützende Hinweise gibt. So berichten Rosmond et al. [112] von höheren Glukosespiegeln ( $p=0,017$ ) und tendenziell höherem diastolischen Blutdruck ( $p=0,08$ ) zusammen mit einem höheren Kortisolspiegel ( $p=0,009$ ) bei europäischen Trägern ( $n=284$ ) des C-Allels. Auch Rana et al. [109] fanden einen höheren diastolischen Blutdruck bei Europäern, jedoch Geschlechts-spezifisch: höher für das G-Allel bei Frauen ( $n=646$ ,  $p=0,03$ ) und für das C-Allel bei Männern ( $n=601$ ,  $p<0,051$ ). In einer Studie von Garenc et al. [52] zeigte sich eine verstärkte (viszerale) Fettspeicherung unabhängig von der gesamten Körperfettmenge für das C-Allel bei Frauen (Afroamerikanerinnen:  $n=125$ ,  $p=0,002$ , Europäerinnen:  $n=125$ ,  $p=0,02$ ), bei Männern war sie hingegen mit dem G-Allel schwach assoziiert. Somit scheint auch eine geschlechtsspezifische Differenz bei der Rolle beider Allele zu bestehen, wenngleich es darauf in den hier vorliegenden Ergebnissen keinen konkreten Hinweise gibt. Insgesamt scheint das C-Allel am stärksten bei Europäern und Afroamerikanern sowie bei Frauen mit einer Gewichtszunahme assoziiert zu sein. Mit zunehmender Zahl von Studien häufen sich die Hinweise auf eine Assoziation des C-Allels mit Gewichtszunahme. So ist in der aktuellen Studie von Lee et al. [82] zur Therapie von Depression mit Mirtazapin der C/C-Genotyp mit größerer Gewichtszunahme schwach assoziiert ( $n=314$ ,  $p=0,052$ ).

- Einfluss des  $\alpha_{2C}$ -Adrenorezeptors und seines 21bp-Ins/Del-Polymorphismus

Obleich homozygote Träger des 21bp-Del-Allel von ADRA2C in der korrigierten Varianzanalyse eine deutlich stärkere Gewichtszunahme zeigen, als Träger des Ins-Allels, bleibt dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant. Im Interaktionsmodell lässt sich tendenziell ein synergistischer Effekt mit COMT beobachten. Es wird davon ausgegangen, dass Polymorphismen in der 3'UTR eines Gens eine wesentliche Rolle bei der mRNA-Translation zukommt [89]. Untersuchungen mit dem ADRA2C 21bp-Ins/Del-Polymorphismus und AP gab es bisher nur in Zusammenhang mit der Wirkung von Clozapin auf die kognitiven Funktionen schizophrener Patienten [34]. Dabei ist Clozapin in der Lage kognitive Defizite zu lindern, was

dem  $\alpha_2C$ -Antagonismus zugeschrieben wird [66]. ADRA2C gilt aus Linkage-Studien als Kandidatengen für Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS), die bei Kindern und Erwachsenen mit motorischer Hyperaktivität und erhöhter symp. Akt. einhergehen [12, 27, 34, 119, 118]. Genetische Varianten des  $\alpha_2C$ -AR, wie der bei Europäern sehr seltene Del322-325-Polymorphismus, können eine verringerte NA-Wiederaufnahme und einen erhöhten NA-Spiegel zur Folge haben [27, 88, 98]. Comings et al. [27] berichten darüber hinaus von einem additiven Effekt auf den  $\alpha_2C$ -AR auch durch D $\beta$ H. Obwohl keine signifikanten Ergebnisse verzeichnet wurden, liefert die vorliegende Arbeit erstmalig Hinweise zu einer möglichen Assoziation des ADRA2C 21bp-Ins/Del Polymorphismus mit AP-induzierter Gewichtszunahme, die als Stimulus für Replikationsstudien dienen können.

#### 4.2.3 Einfluss des Trp64Arg-Polymorphismus im $\beta_3$ -Adrenorezeptor-Gen

Für ADRB3 Trp64Arg zeigt sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Assoziation mit AP-induzierter Gewichtszunahme, wenngleich homozygote Arg-Träger eine mehr als doppelt so starke Gewichtszunahme aufweisen und insgesamt eine der Gruppen mit dem höchsten Zuwachs überhaupt darstellen. Für Patienten europäischer Herkunft findet sich dabei eine signifikante Assoziation. Auch in der isolierten Betrachtung der Patienten, welche mit Clozapin oder Olanzapin behandelt wurden, wurde ein ähnlicher Trend beobachtet. Diese Interpretation der Resultate unterliegen jedoch der Einschränkung, dass das Arg-Allel insgesamt selten ist.

Trp64Arg ist der wahrscheinlich meistuntersuchtete Polymorphismus im noradrenergen System im Zusammenhang mit der Gewichtsregulation. Die Funktionsfähigkeit des  $\beta_3$ -AR scheint bei Vorliegen des Arg-Allels durch einen Bruch der Aminosäurenkette in der ersten intrazellulären Schleife eingeschränkt zu werden [145]. Doch die Studienlage ist dabei widersprüchlich: Es wird von einer veränderten symp. Akt. berichtet [70, 87] und in Tierstudien findet sich eine reduzierte Lipolyse in Adipozyten des viszeralen Fettgewebes [125, 141]. Auch ein Zusammenhang zwischen Glukoseintoleranz, Insulinresistenz und Diabetes mellitus wird für das Arg64-Allel festgestellt [47, 104, 117], wobei bekannt ist, dass die viszerale Fettmasse mit Insulinresistenz im Skelettmuskel korreliert [152]. Bei allen diesen Zusammenhängen gibt es jedoch auch gegenteilige Befunde [103, 125, 141]. So gibt es einerseits große Metaanalysen, die von einer positiven Assoziation zwischen dem Arg-Allel und einem erhöhten BMI ausgehen, andererseits auch solche, die von gegenteiligen Resultaten berichten [26, 47, 50, 51, 75, 87, 104, 117, 132, 141]. Gesichert scheint zumindest ein erhöhtes Risiko für stärkere Gewichtszunahme, erschwerte Gewichtsreduktion bei Diät sowie ein früheres Erkrankungsalter an insulinabhängigem Diabetes

mellitus für Träger des Arg64-Allels [47, 124, 125, 145, 152]. Für die AP-induzierte Gewichtszunahme lagen bis 2008 keine signifikanten Ergebnisse vor [137]. Basile et al. [13] fanden in ihrer Studie mit Clozapin einen Trend für das Arg-Allel ( $n=73$ ,  $p=0,10$ ). Eine sehr aktuelle Studie aus Japan mit 164 schizophrenen Patienten zeigt eine Assoziation von Olanzapin-induzierter Gewichtszunahme mit dem Arg/Arg-Genotyp, welche besonderes deutlich in Kombination mit Polymorphismen zweier Serotonin-Rezeptoren und der G-Protein- $\beta$ 3-Untereinheit (GNB3) ausfällt. Dabei errechneten die Autoren für die Kombination dreier Risikogene einen Anteil von 8,8% am Gesamteinfluss auf die Gewichtszunahme [140].

Diese neueren Ergebnisse scheinen die häufig formulierte Annahme zu stützen, widersprüchliche Resultate bezüglich Trp64Arg seien einem Interaktionseffekt mit Polymorphismen anderer Gene wie APOA1 [93], IRS-1 [15, 44] oder GNB3 [137] geschuldet. Diesen Schluss lässt auch eine Linkage-Studie zu [92]. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit entsprechen zumindest in der Tendenz den bisherigen Studienergebnissen des gewichtsverstärkenden Einfluss des Arg64-Allels. Für einer Überprüfung dieses Ergebnisses ist aber das Einbeziehen weiterer, z. B. die oben aufgeführten Gene unerlässlich.

#### 4.2.4 Einflüsse von Noradrenalin synthese und -metabolisierung

- Einfluss der Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase und des *TaqI*-Polymorphismus

Die vorliegende Ergebnisse zeigen keinen Zusammenhang zwischen DBH *TaqI* und der AP-induzierten Gewichtszunahme. Erwähnenswert ist jedoch der in Kap. 4.2.1 bereits erläuterte statistische Interaktionseffekt mit ADRA1A, welcher für das T-Allel eine stärkere Gewichtszunahme vermuten lässt. Erstmals von Daly et al. [33] im Zusammenhang mit ADHS untersucht, hat in letzter Zeit der *TaqI*-Polymorphismus im fünften Intron des DBH-Gens verstärktes Interesse erfahren [vgl. 32]. Sein Einfluss konnte jedoch bisher nur begrenzt aufgeklärt werden [72]. Interessanterweise zeigte eine Studie von Wei et al. [148] eine signifikant erhöhte D $\beta$ B-Aktivität bei schizophrenen Patienten, die über das T-Allel des *TaqI*-Polymorphismus verfügen, solange sie nicht mit AP behandelt wurden ( $n=103$ ,  $p<0,001$ ). Patienten mit AP wiesen hingegen ähnliche Werte auf wie die gesunde Kontrollgruppe, was darauf schließen lässt, dass der *TaqI*-Polymorphismus bei Schizophrenie zu einer veränderten D $\beta$ B-Funktion führt. Die verringerte D $\beta$ B-Aktivität könnte eine psychotische Symptomatik zu begünstigen [31, 67]. Gleichzeitig korrelieren D $\beta$ B-Aktivität und symp. Akt. bzw. NA-Spiegel auch direkt, und der resultierende NA-Mangel hat Auswirkungen auf die AR [72]. Vor allem  $\beta$ -AR werden zentral und peripher verstärkt ausgebildet, wie an DBH-/-Mäusen gezeigt werden konnte [120]. Aber

auch ein Effekt auf die  $\alpha$ -AR sind nicht auszuschließen. Die hier vorliegenden Ergebnisse geben somit erstmals Hinweise auf eine mögliche Interaktion zwischen DBH und anderen Genen des noradrenergen Systems im Rahmen der AP-induzierten Gewichtszunahme.

- Einfluss des Monoaminoxidase A-Gens und der Polymorphismen uVNTR und T941G

Zur Untersuchung von MAOA sind zwei verschiedene Marker ausgewählt worden: Für den uVNTR-Polymorphismus findet sich keine Assoziation von Genotyp und AP-induzierter Gewichtszunahme. Für den T941G-Polymorphismus zeigt sich lediglich in der allelotypischen Analyse einen Trend für eine höhere Gewichtszunahme bei Europäern mit dem G-Allel. Die Rolle von MAOA bei der Gewichtsregulation gerät zunehmend ins Blickfeld der Untersuchungen. So weisen Linkage-Studien, Tierversuche, pharmakologische Studien mit irreversiblen MAOA-Inhibitoren (Antidepressiva) und auch die Assoziation von erniedrigter MAOA-Aktivität mit Gewichtszunahme auf eine Relevanz von MAOA hin [23, 39, 59, 97]. Nach zahlreichen Studien zur bipolaren Störung, aggressivem Verhalten und Suizidalität gibt es inzwischen auch bereits einige positive Befunde zur Gewichtszunahme und den Allelen mit 3½ und 4 Sequenzwiederholungen des uVNTR-Polymorphismus [20, 39, 97]. Diese Allele führen zu einer 2-10fach erhöhten Expression des MAOA-Gens [36, 116]. Der T941G-Polymorphismus im achten Exon der MAOA wird als nicht funktionell beschrieben [58]. Jedoch besteht die Vermutung, dass er in relativer Nähe zu einem bisher unentdeckten Polymorphismus liegt, was Befunde einer erniedrigten MAOA-Aktivität bei Vorliegen des T-Allels erklären könnte [69, 96]. Bedauerlicherweise gibt es für die Enzymaktivität in der vorliegenden Arbeit keine Daten, so dass auf diesen Zusammenhang nicht eingegangen werden konnte und eine genauere Klärung der fehlenden Assoziation der Polymorphismen mit der AP-induzierten Gewichtszunahme ausbleiben muss. So bleibt zu vermuten, dass in diesem Fall andere Gene eine größere Rolle spielen.

- Einfluss der Catechol-O-Methyltransferase und des Val158Met-Polymorphismus

Homozygote Träger des Met158-Allels von COMT weisen zu Beginn der Studie signifikant geringeres Gewicht auf als Träger des Val-Allels. Bei Vorliegen des Val-Allels in der Kombination mit einer Del-Homozygotie für ADRA2C 21bp-Ins/Del zeigt sich zudem tendenziell eine stärkere Gewichtszunahme, möglicherweise als Ausdruck eines synergistischen Interaktionseffektes (vgl. Kap. 4.2.2). Die COMT-Aktivität variiert signifikant in Abhängigkeit von Val158Met: Träger des Val-Allels weisen eine vierfach höhere Aktivität auf als die mit dem Met-Allel, heterozygote Träger zeigen mittlere Werte [16, 85]. Der Einfluss von Val158Met auf

die allgemeine Gewichtsregulation wurde bisher wenig untersucht. Need et al. [97] fanden keinen Zusammenhang mit dem Körpergewicht oder BMI ( $n=454$ ,  $p=0,75$ ). Eine Studie zur Gewichtsabnahme postmenopausaler Frauen nach körperliche Belastung kam zu dem Ergebnis, dass homozygote Träger des Val-Allels mit der größeren COMT-Aktivität mehr Körperfett reduzierten und ihren BMI senkten als homozygote Träger des Met-Allels ( $n=173$ ,  $p=0,05$ ) [138]. Für die AP-induzierte Gewichtszunahme existieren keine Untersuchungen. Interessant sind jedoch Ergebnisse zur Assoziation des Val158Met-Polymorphismus mit Schizophrenie und anderen psychischen Störungen [16, 54], welche zur Annahme führten, dass nicht Val158Met selbst, sondern ein nahe liegender, bisher unentdeckter Polymorphismus eine kausale Rolle spielt [25, 74]. Einen konkreten Hinweis auf eine Assoziation einer der beiden Allele mit der AP-induzierten Gewichtszunahme findet die vorliegende Arbeit nicht, doch ist ein Einfluss von COMT weiterhin nicht auszuschließen. Konkrete Ergebnisse sind insbesondere von der ausstehenden Aufdeckung noch unbekannter Polymorphismen zu erwarten.

- Auswirkungen der erhöhten sympathischen Aktivität auf das Körpergewicht

Bei der Untersuchung von D $\beta$ B, MAOA und COMT auf ihre Rolle bei der Regulierung des Körpergewichts und bei der AP-induzierten Gewichtszunahme wurde die wichtige Rolle des dopaminergen und des serotonergen Systems außer Acht gelassen [vgl. dazu 97]. Zusammenhänge mit noch unentdeckten Interaktionen anderer Rezeptoren und Neurotransmitter wurden ebenfalls nur angedeutet. So bleibt bei der in dieser Arbeit beabsichtigten Fokussierung auf die Rolle des noradrenergen Systems die Frage zu klären, welchen Einfluss die symp. Akt. und der NA-Spiegel auf das Gewicht haben. Wie oben beschrieben, ist eine erhöhte Aktivität der D $\beta$ B (durch das T192-Allel) sowie eine erniedrigte Aktivität von MAOA (durch den 2 bzw. 3fach-uVNTR oder das T941-Allel) und COMT (durch das Met158-Allel) unter anderem für einen hohen NA-Spiegel verantwortlich. Als Reaktion des sympathischen Nervensystems auf einen gesteigerten Energiebedarf wird normalerweise durch erhöhte Aktivität eine Freisetzung von Glukose und Lipiden aus den körpereigenen Speichersystemen bewirkt, was zur so genannten „MONA LISA Hypothese“ (Übergewicht assoziiert mit erniedrigter symp. Akt.) führte [18, 81]. Van Baak [141] kommt in ihrer Metaanalyse zum Ergebnis, dass am ehesten eine erniedrigte symp. Akt. und Reaktivität bzw. die reduzierte Sensitivität der Adrenorezeptoren (vor allem  $\beta$ -AR) für die Entstehung und Beibehaltung von Übergewicht verantwortlich sei. Eikelis et al. [40] favorisieren eher die Annahme, dass bei Übergewicht eine kompensatorische Aktivierung des sympathischen Nervensystems stattfindet. Auch Tentolouris et al. [134] kommen in ihrer Metaanalyse zu diesem Schluss. Gründe für die widersprüchlichen Hypothesen

können zum einen die Einflüsse der als Kofaktoren wirkenden Neurotransmitter wie NPY, Leptin oder Insulin, andererseits lokale Unterschiede der symp. Akt. innerhalb einzelner Organsysteme (kardiovaskuläres System, Niere/renovaskuläres System, Fettgewebe) sein [40]. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit lassen dabei keine klare Stellungnahme zu. Die Ergebnisse für DBH entsprechen eher der zweiten Annahme (hohes Gewicht und hohe symp. Akt.), die für MAOA und COMT eher der ersten (hohes Gewicht und niedrige Aktivität). Zur besseren Deutung dieser inkonsistenten Befunde sind in Zukunft direkte Bestimmungen der symp. Akt. erforderlich.

### **4.3 Kombinationsuntersuchungen polygenetischer Zusammenhänge**

Die Kombination von genetischen Polymorphismen auf Rezeptorebene mit solchen der NA-Synthese und -Metabolisierung bilden eine Besonderheit in der vorliegenden Arbeit. Es wurde wiederholt postuliert, dass der Gewichtsregulation wie auch der AP-induzierten Gewichtszunahme eine polygene Ursache zugrunde liege. Somit ist zum Verständnis eine kombinierte Untersuchung miteinander interagierender Gene eines funktionellen Systems, wie des noradrenergen, wichtig [109]. Dabei können manche Systeme in der Summe möglicherweise einen hohen Anteil der Varianz erklären. So wurde beispielsweise bei der Ätiologie von ADHS ein stärkeren Einfluss der noradrenergen Gene postuliert verglichen mit der Rolle des serotonergen und dopaminergen System, wobei haben die einzelnen Gene des noradrenergen Systems jeweils einen geringeren Einfluss haben würden [28]. Hierbei wird klar, dass eine der wichtigsten Ursachen für inkonsistente oder widersprüchliche Ergebnisse in Assoziationsstudien die isolierte Betrachtung von Genen ist, da sie nur je einen geringen Anteil eines polygenetischen Zusammenhangs repräsentieren [28]. Ein häufiges Problem in Assoziationsstudien ist außerdem die hohe Anfälligkeit für Fehler erster Ordnung (falsch positives Ergebnis), insbesondere bei der Erstbeschreibungen von Genotyp-Phänotyp-Assoziationen, wo der Einfluss einer Genvariante zumeist bei zu geringen Fallzahlen leicht überschätzt wird [97]. Dem wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, durch Pooling zweier Kollektive zu begegnen. Für einen Polymorphismus mit einer minoren Allelfrequenz von 0,2 und einer Kollektivgröße von  $n = 140$  haben wir eine geschätzte statistische *power* von 80% um eine Odds ratio von ca. 2,2 zu identifizieren. Weitere Replikationsstudien in größeren Kollektiven sind erforderlich um den Einfluss von kleineren Odds ratios zu untersuchen und um die tatsächliche Effektstärken genauer zu bestimmen.

Das in dieser Arbeit verwendete statistische Verfahren der ANOVA/ANCOVA bietet zahlreiche Vorzüge. So ermöglicht sie zum Einen die Berücksichtigung der quantitativen Ausprägung des

Phänotyps und ist damit wesentlich sensibler, als die klassische Kategorienbildung und Verwendung von Chi-Quadrat-Tests (Basile et al. 2001). Zweitens lassen sich demographische und klinische Variablen als Kofaktoren einschließen. Dies ist bei Zusammenhängen umso wichtiger, in denen auch andere Faktoren einen großen Einfluss haben, wie bei der AP-induzierten Gewichtszunahme. Auch zur Untersuchung von Epistasie ist die ANOVA geeignet: Bei Genen innerhalb eines funktionellen Systems können physiologische Interaktionen eine Rolle spielen, auch wenn sie durch einfache Assoziationsstudien nicht direkt nachweisbar sind. Auf dieser Grundlage wurden in der vorliegenden Arbeit durch eine statistische Bestimmung Interaktionseffekte mittels mehrfaktorieller Varianzanalyse untersucht [109]. Einschränkungen ergaben sich durch Limitationen im Kollektiv. Daher sollten auch die hier präsentierten Ergebnisse in größeren, über einen längeren Zeitraum prospektiv untersuchten Studiengruppen, überprüft werden.

#### **4.4 Ausblick**

Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse und bereits zuvor unternommene Untersuchungen zur Rolle des noradrenergen Systems bei der Entstehung der AP-induzierten Gewichtszunahme liefern einen Beitrag für die in Zukunft erhoffte, individualisierte antipsychotische Behandlung. Diese weiterentwickelte Therapieform soll in absehbarer Zeit ermöglichen, Morbidität und Mortalität der Patienten zu reduzieren, die auf Grund einer chronischen psychotischen Erkrankung auf die antipsychotische Therapie angewiesen sind, und ihre eingeschränkte Lebensqualität zu verbessern. Pharmakogenetische Tests zur AP-induzierten Gewichtszunahme werden in Zukunft wahrscheinlich Gene aus allen relevanten Neurotransmitter-Systemen einschließlich des noradrenergen Systems auf individuelle Verträglichkeit der einzelnen AP hin untersuchen helfen. Die vorliegende Arbeit macht Hoffnung auf eine Umsetzung dieser Ziele. Auf dem Weg dorthin sind jedoch weitere Studien zur Replikation der bereits gefundenen Ergebnisse nötig. Zum Zeitpunkt der in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurde an der Charité Berlin ein mit AP behandeltes Patientenkollektiv erstellt, welches für molekulargenetische Analysen dienen wird. An der Erstellung des Kollektivs habe ich unter Supervision von Dr. med. habil. Müller mitgewirkt. Die dabei gesammelten Daten werden helfen, das Verständnis zur AP-induzierten Gewichtszunahme weiter voran zu treiben und weiterführende Gene des noradrenergen Systems zu untersuchen. In Zukunft wird es somit wahrscheinlich sein, dass sich die Pharmakogenetik zu einem wichtigen Träger der Pharmakotherapie von schizophrenen Erkrankungen entwickelt.

## 5 Zusammenfassung

Die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme hat sich mit der wachsenden Verwendung neuerer, sogenannter atypischer Antipsychotika (AP) zu einer gravierenden Nebenwirkung bei der pharmakologischen Behandlung von Schizophrenien entwickelt. Die Folgen des resultierenden Übergewichts erhöhen Morbidität und Mortalität psychisch kranker Menschen erheblich und tragen zu einer zusätzlichen Stigmatisierung bei. In jüngster Zeit wird zunehmend nach genetischen Kofaktoren gesucht, die individuelle Unterschiede von Nebenwirkungsprofilen erklären helfen. Dabei kommt dem noradrenergen System möglicherweise eine wichtige Rolle zu. Einige Kandidatengene wurden in anderen Studien untersucht, doch fehlte bisher eine umfassende Untersuchung der einzelnen Gene im noradrenergen System, die im Metabolismus und auf Rezeptorbene wirksam sind. Wichtige und im Fokus stehende Gene sind die der Adrenorezeptoren (AR) sowie jene, die Blut- bzw. Liquorkonzentration von Noradrenalin (NA) beeinflussen.

In einer multizentrischen prospektiven Assoziationsstudie an psychiatrischen Kliniken in den USA wurden 140 schizophrene und schizoaffektive Patienten rekrutiert und über durchschnittlich acht Wochen die Gewichtsveränderung nach Einnahme von AP bestimmt. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses des noradrenergen Systems auf die AP-induzierte Gewichtszunahme und der AR-Gene ADRA1A, ADRA2A, ADRA2C, ADRB3 sowie der Gene DBH, MAOA und COMT mit Einfluss auf die NA-Konzentration im synaptischen Spalt.

Dabei ließen sich für ADRA2C und bei den in den NA-Stoffwechsel involvierten Genen DBH, MAOA und COMT kein Zusammenhang ermitteln. Hingegen zeigten Träger des Cys347-Allels im ADRA1A-Gen, des C-1291-Allels im ADRA2A-Gen sowie europäische Träger des Arg64-Allels im ADRB3-Gen eine stärkere AP-induzierte Gewichtszunahme als die übrigen Patienten. In der kombinierten Untersuchung der Polymorphismen fanden sich darüber hinaus zumindest statistisch erstmals Hinweise auf epistatische Effekte von ADRA1A und DBH, sowie von ADRA1C und COMT. Die zu vermutende Interaktion von adrenergen Rezeptor- und Stoffwechsel-Genen lässt eine komplexe, polygenetisch bestimmte Dysregulation des noradrenergen Systems bei der AP-induzierten Gewichtszunahme vermuten. Nicht primär genetische Einflüsse wurden in der vorliegenden Arbeit ebenfalls berücksichtigt, wobei sich erneut ein wichtiger Einfluss verschiedener Ethnizitäten zeigte.

Trotz überwiegend negativer Befunde, lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die einzelnen Gene des noradrenergen Systems sehr wahrscheinlich in bestimmten Untergruppen an der Ursache der AP-induzierten Gewichtszunahme beteiligt sind. So wurde zum Beispiel berichtet, dass eine Promotervariante (-1291C/G) des ADRA2A-Gens in zwei Studien bei Asiaten mit AP-induzierter Gewichtszunahme assoziiert ist. Diese Arbeit lässt nun auch einen signifikanten Zusammenhang in Europäern, jedoch nicht in Afro-Amerikanern vermuten. Zur genaueren Analyse sind jedoch unbedingt weitere Untersuchungen in größeren Kollektiven erforderlich. Es kann durch unsere Arbeiten vermutet werden, dass dem noradrenergen System eine wichtige Rolle in der AP induzierten Gewichtszunahme zukommt, so dass eine weitere Erforschung hiermit angeregt werden sollte.

## 6 Literatur

- (1) Adkins S & Burmeister M (1996) Visualization of DNA in agarose gels as migrating colored bands: applications for preparative gels and educational demonstrations. *Anal Biochem* 240, 1: 17-23.
- (2) Allison DB, Edlen-Nezin L, Clay-Williams G (1997) Obesity among African American women: prevalence, consequences, causes, and developing research. *Womens Health* 3, 3-4: 243-74.
- (3) Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. (1999) Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156, 11: 1686-96.
- (4) Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD (2003) The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 54, 4: 565-7.
- (5) American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV, 4th edn. American Psychiatric Association: Washington, DC.
- (6) Applied Biosystems. ABI 7300/7500 Real Time PCR System. Getting Started Guides: Allelic Discrimination. (am 05.01.2008 auf <http://www.appliedbiosystems.com/support/apptech>).
- (7) Arner P (1999) Catecholamine-induced lipolysis in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23 Suppl 1: 10-3.
- (8) Ashby CR, Jr. & Wang RY (1996) Pharmacological actions of the atypical antipsychotic drug clozapine: a review. *Synapse* 24, 4: 349-94.
- (9) Astrup A & MacDonald IA (1998) Sympathoadrenal System and Metabolism. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds.), *Handbook of obesity*. Dekker: New York.
- (10) Bai YM, Lin CC, Chen JY, Lin CY, Su TP, Chou P (2006) Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry* 163, 7: 1276-9.
- (11) Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, de Baptista EA (2002) Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 35, 6: 205-19.
- (12) Barr CL, Wigg K, Zai G et al. (2001) Attention-deficit hyperactivity disorder and the adrenergic receptors alpha 1C and alpha 2C. *Mol Psychiatry* 6, 3: 334-7.
- (13) Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL (2001) Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 23: 45-66.
- (14) Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL (2002) Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet* 11, 20: 2517-30.
- (15) Benecke H, Topak H, von zur Muhlen A, Schuppert F (2000) A study on the genetics of obesity: influence of polymorphisms of the beta-3-adrenergic receptor and insulin receptor substrate 1 in relation to weight loss, waist to hip ratio and frequencies of common cardiovascular risk factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108, 2: 86-92.
- (16) Bilder RM, Volavka J, Czobor P et al. (2002) Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 52, 7: 701-7.

- (17) Bolonna AA, Arranz MJ, Munro J et al. (2000) No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response. *Neurosci Lett* 280, 1: 65-8.
- (18) Bray GA (2000) Reciprocal relation of food intake and sympathetic activity: experimental observations and clinical implications. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 Suppl 2: S8-17.
- (19) Brown AS, Gewirtz G, Harkavy-Friedman J et al. (1997) Effects of clozapine on plasma catecholamines and relation to treatment response in schizophrenia: a within-subject comparison with haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 17, 5: 317-25.
- (20) Brummett BH, Boyle SH, Siegler IC, Zuchner S, Ashley-Koch A, Williams RB (2008) Lipid levels are associated with a regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR). *Med Sci Monit* 14, 2: CR57-61.
- (21) Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW et al. (1999) Antagonism by olanzapine of dopamine D1, serotonin2, muscarinic, histamine H1 and alpha 1-adrenergic receptors in vitro. *Schizophr Res* 37, 1: 107-22.
- (22) Calafell F & Kidd KK. HWSIM. Version vom 01.07.2005. Department of Genetics, Yale University School of Medicine (am 28.02.2008 auf <http://info.med.yale.edu/genetics/kkidd/programs.html>).
- (23) Camarena B, Santiago H, Aguilar A, Ruvinskis E, Gonzalez-Barranco J, Nicolini H (2004) Family-based association study between the monoamine oxidase A gene and obesity: implications for psychopharmacogenetic studies. *Neuropsychobiology* 49, 3: 126-9.
- (24) Cannon B & Nedergaard J (2004) Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 84, 1: 277-359.
- (25) Chen J, Lipska BK, Halim N et al. (2004) Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75, 5: 807-21.
- (26) Clement K, Vaisse C, Manning BS et al. (1995) Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 333, 6: 352-4.
- (27) Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Blake H, Wu S, MacMurray JP (1999) Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2a, ADRA2C, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. *Clin Genet* 55, 3: 160-72.
- (28) Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N et al. (2000) Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 57, 3: 178-96.
- (29) Comings DE & MacMurray JP (2000) Molecular heterosis: a review. *Mol Genet Metab* 71, 1-2: 19-31.
- (30) Cossrow N & Falkner B (2004) Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 6: 2590-4.
- (31) Cubells JF, Kranzler HR, McCance-Katz E et al. (2000) A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia. *Mol Psychiatry* 5, 1: 56-63.

- (32) Cubells JF & Zabetian CP (2004) Human genetics of plasma dopamine beta-hydroxylase activity: applications to research in psychiatry and neurology. *Psychopharmacology (Berl)* 174, 4: 463-76.
- (33) Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M (1999) Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 4, 2: 192-6.
- (34) De Luca V, Muglia P, Vincent JB, Lanktree M, Jain U, Kennedy JL (2004) Adrenergic alpha 2C receptor genomic organization: association study in adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 127, 1: 65-7.
- (35) De Luca V, Vincent JB, Müller DJ et al. (2005) Identification of a naturally occurring 21 bp deletion in alpha 2c noradrenergic receptor gene and cognitive correlates to antipsychotic treatment. *Pharmacol Res* 51, 4: 381-4.
- (36) Deckert J, Catalano M, Sygailo YV et al. (1999) Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 8, 4: 621-4.
- (37) Devedjian JC, Pujol A, Cayla C et al. (2000) Transgenic mice overexpressing alpha2A-adrenoceptors in pancreatic beta-cells show altered regulation of glucose homeostasis. *Diabetologia* 43, 7: 899-906.
- (38) Dorak MT (2006) Real-time PCR. Taylor & Francis: New York, NY.
- (39) Ducci F, Newman TK, Funt S, Brown GL, Virkkunen M, Goldman D (2006) A functional polymorphism in the MAOA gene promoter (MAOA-LPR) predicts central dopamine function and body mass index. *Mol Psychiatry* 11, 9: 858-66.
- (40) Eikelis N & Esler M (2005) The neurobiology of human obesity. *Exp Physiol* 90, 5: 673-82.
- (41) Elman I, Goldstein DS, Eisenhofer G et al. (1999) Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine. *Neuropsychopharmacology* 20, 1: 29-34.
- (42) Elman I, Goldstein DS, Green AI et al. (2002) Effects of risperidone on the peripheral noradrenergic system in patients with schizophrenia: a comparison with clozapine and placebo. *Neuropsychopharmacology* 27, 2: 293-300.
- (43) Elman I, Borsook D, Lukas SE (2006) Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. *Neuropsychopharmacology* 31, 10: 2091-120.
- (44) Fallucca F, Dalfrà MG, Sciuillo E et al. (2006) Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 and beta3-adrenergic receptor genes in gestational diabetes and normal pregnancy. *Metabolism* 55, 11: 1451-6.
- (45) Flechtner-Mors M, Jenkinson CP, Alt A, Adler G, Ditschuneit HH (2002) In vivo alpha(1)-adrenergic lipolytic activity in subcutaneous adipose tissue of obese subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 301, 1: 229-33.
- (46) Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP et al. (2001) Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 101, 3: 277-88.
- (47) Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E et al. (1996) Association of Trp64Arg mutation of the beta3-adrenergic-receptor with NIDDM and body weight gain. *Diabetologia* 39, 3: 349-52.

- (48) Fulton B & Goa KL (1997) Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* 53, 2: 281-98.
- (49) Gaebel W & Falkai P (2006) Behandlungsleitlinie Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Steinkopff: Darmstadt.
- (50) Gagnon J, Mauriege P, Roy S et al. (1996) The Trp64Arg mutation of the beta3 adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Quebec Family Study and Swedish Obese Subjects cohorts. *J Clin Invest* 98, 9: 2086-93.
- (51) Garenc C, Perusse L, Rankinen T et al. (2001) The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is not associated with training-induced changes in body composition: The HERITAGE Family Study. *Obes Res* 9, 6: 337-41.
- (52) Garenc C, Perusse L, Chagnon YC et al. (2002) The alpha 2-adrenergic receptor gene and body fat content and distribution: the HERITAGE Family Study. *Mol Med* 8, 2: 88-94.
- (53) Geiger BM, Behr GG, Frank LE et al. (2008) Evidence for defective mesolimbic dopamine exocytosis in obesity-prone rats. *FASEB J*.
- (54) Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT (2003) Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry* 160, 3: 469-76.
- (55) Goudie AJ, Cooper GD, Halford JC (2005) Antipsychotic-induced weight gain. *Diabetes Obes Metab* 7, 5: 478-87.
- (56) Guy W (1976) ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. National Institute of Mental Health, U.S. Department of Health, Education, and Welfare: Rockville, MD.
- (57) Hellström L, Reynisdóttir S, Langin D, Rossner S, Arner P (1996) Regulation of lipolysis in fat cells of obese women during long-term hypocaloric diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20, 8: 745-52.
- (58) Hotamisligil GS & Breakefield XO (1991) Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity. *Am J Hum Genet* 49, 2: 383-92.
- (59) Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D, Mann JJ (2004) An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology* 29, 8: 1498-505.
- (60) Illi A, Mattila KM, Kampman O et al. (2003) Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 23, 5: 429-34.
- (61) Jablensky A (1995) Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev* 17, 1: 10-20.
- (62) Janssen J & Laatz W (2005) Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows. Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests. Springer: Berlin, Heidelberg.
- (63) Javitt DC (2001) Management of negative symptoms of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 3, 5: 413-7.

- (64) Jiang S, Mao G, Zhang S et al. (2005) Individual and joint association of alpha1A-adrenergic receptor Arg347Cys polymorphism and plasma irbesartan concentration with blood pressure therapeutic response in Chinese hypertensive subjects. *Clin Pharmacol Ther* 78, 3: 239-48.
- (65) Jockers-Scherübl MC (2006) Schizophrenie und Cannabiskonsum: Epidemiologie und Klinik. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 55, 7: 533-43.
- (66) Kalkman HO & Loetscher E (2003) alpha2C-Adrenoceptor blockade by clozapine and other antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 462, 1-3: 33-40.
- (67) van Kammen DP & Antelman S (1984) Impaired noradrenergic transmission in schizophrenia? *Life Sci* 34, 15: 1403-13.
- (68) Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (1988) Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 24, 1: 62-7.
- (69) Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML et al. (1999) Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 45, 9: 1178-89.
- (70) Kawaguchi H, Masuo K, Katsuya T et al. (2006) beta2- and beta3-Adrenoceptor polymorphisms relate to subsequent weight gain and blood pressure elevation in obese normotensive individuals. *Hypertens Res* 29, 12: 951-9.
- (71) Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP (1989) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl*, 7: 59-67.
- (72) Kopeckova M, Paclt I, Goetz P (2006) Polymorphisms of dopamine-beta-hydroxylase in ADHD children. *Folia Biol (Praha)* 52, 6: 194-201.
- (73) Kuhar MJ, Couceyro PR, Lambert PD (2006) Catecholamines. In: Siegel GJ, Albers RW, Brady S, Price DL (eds.), *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*, 7th edn. Elsevier Academic: Burlington, London.
- (74) Kunugi H, Vallada HP, Sham PC et al. (1997) Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr Genet* 7, 3: 97-101.
- (75) Kurokawa N, Nakai K, Kameo S, Liu ZM, Satoh H (2001) Association of BMI with the beta3-adrenergic receptor gene polymorphism in Japanese: meta-analysis. *Obes Res* 9, 12: 741-5.
- (76) Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM (1996) Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6, 3: 243-50.
- (77) Lafontan M & Berlan M (1993) Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res* 34, 7: 1057-91.
- (78) Lafontan M & Berlan M (1995) Fat cell alpha 2-adrenoceptors: the regulation of fat cell function and lipolysis. *Endocr Rev* 16, 6: 716-38.
- (79) Lahiri DK & Nurnberger JI, Jr. (1991) A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 19, 19: 5444.

- (80) Lario S, Calls J, Cases A, Oriola J, Torras A, Rivera F (1997) MspI identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene. *Clin Genet* 51, 2: 129-30.
- (81) Lawrence VJ & Coppack SW (2000) The endocrine function of the fat cell-regulation by the sympathetic nervous system. *Horm Metab Res* 32, 11-12: 453-67.
- (82) Lee HY, Kang RH, Paik JW et al. (2009) Association of the adrenergic alpha 2a receptor--1291C/G polymorphism with weight change and treatment response to mirtazapine in patients with major depressive disorder. *Brain Res* 1262: 1-6.
- (83) Leysen JE, Gommeren W, Eens A, de Chaffoy de Courcelles D, Stoof JC, Janssen PA (1988) Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther* 247, 2: 661-70.
- (84) Leysen JE, Janssen PM, Megens AA, Schotte A (1994) Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J Clin Psychiatry* 55 Suppl: 5-12.
- (85) Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C et al. (1995) Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34, 13: 4202-10.
- (86) Masellis M, Basile V, Meltzer HY et al. (1998) Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 19, 2: 123-32.
- (87) Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML (2005) Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation* 111, 25: 3429-34.
- (88) Matsunaga T, Yasuda K, Adachi T et al. (2007) Alpha-adrenoceptor gene variants and autonomic nervous system function in a young healthy Japanese population. *J Hum Genet* 52, 1: 28-37.
- (89) Mazumder B, Seshadri V, Fox PL (2003) Translational control by the 3'-UTR: the ends specify the means. *Trends Biochem Sci* 28, 2: 91-8.
- (90) Meltzer HY, Perry E, Jayathilake K (2003) Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr Res* 59, 1: 19-27.
- (91) Meyer JM (2007) Antipsychotic safety and efficacy concerns. *J Clin Psychiatry* 68 Suppl 14: 20-6.
- (92) Mitchell BD, Cole SA, Comuzzie AG et al. (1999) A quantitative trait locus influencing BMI maps to the region of the beta-3 adrenergic receptor. *Diabetes* 48, 9: 1863-7.
- (93) Morcillo S, Cardona F, Rojo-Martinez G et al. (2008) Effect of the combination of the variants -75G/A APOA1 and Trp64Arg ADRB3 on the risk of type 2 diabetes (DM2). *Clin Endocrinol (Oxf)* 68, 1: 102-7.
- (94) Müller DJ, Muglia P, Fortune T, Kennedy JL (2004) Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacol Res* 49, 4: 309-29.
- (95) Müller DJ & Kennedy JL (2006) Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics* 7, 6: 863-87.
- (96) Müller DJ, Serretti A, Sicard T et al. (2007) Further evidence of MAO-A gene variants associated with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144, 1: 37-40.

- (97) Need AC, Ahmadi KR, Spector TD, Goldstein DB (2006) Obesity is associated with genetic variants that alter dopamine availability. *Ann Hum Genet* 70, Pt 3: 293-303.
- (98) Neumeister A, Charney DS, Belfer I et al. (2005) Sympathoneural and adrenomedullary functional effects of alpha2C-adrenoreceptor gene polymorphism in healthy humans. *Pharmacogenet Genomics* 15, 3: 143-9.
- (99) Newcomer JW (2005) Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 19 Suppl 1: 1-93.
- (100) Newcomer JW & Haupt DW (2006) The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 51, 8: 480-91.
- (101) Norton N, Kirov G, Zammit S et al. (2002) Schizophrenia and functional polymorphisms in the MAOA and COMT genes: no evidence for association or epistasis. *Am J Med Genet* 114, 5: 491-6.
- (102) Nussey S & Whitehead SA (2001) *Endocrinology: an integrated approach*. Bios: Oxford.
- (103) Oeveren van-Dybicz AM, Vonkeman HE, Bon MA, van den Bergh FA, Vermes I (2001) Beta 3-adrenergic receptor gene polymorphism and type 2 diabetes in a Caucasian population. *Diabetes Obes Metab* 3, 1: 47-51.
- (104) Oizumi T, Daimon M, Saitoh T et al. (2001) Genotype Arg/Arg, but not Trp/Arg, of the Trp64Arg polymorphism of the beta(3)-adrenergic receptor is associated with type 2 diabetes and obesity in a large Japanese sample. *Diabetes Care* 24, 9: 1579-83.
- (105) Overall JE & Gorham DR (1962) The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 10: 799-812.
- (106) Park YM, Chung YC, Lee SH et al. (2006) Weight gain associated with the alpha2a-adrenergic receptor -1,291 C/G polymorphism and olanzapine treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141, 4: 394-7.
- (107) Philipp M, Brede M, Hein L (2002) Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283, 2: R287-95.
- (108) Ramos EJ, Meguid MM, Campos AC, Coelho JC (2005) Neuropeptide Y, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. *Nutrition* 21, 2: 269-79.
- (109) Rana BK, Insel PA, Payne SH et al. (2007) Population-based sample reveals gene-gender interactions in blood pressure in White Americans. *Hypertension* 49, 1: 96-106.
- (110) Richelson E & Souder T (2000) Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 68, 1: 29-39.
- (111) Rohner-Jeanrenaud F (1995) A neuroendocrine reappraisal of the dual-centre hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19, 8: 517-34.
- (112) Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp P (2002) A C-1291G polymorphism in the alpha2A-adrenergic receptor gene (ADRA2A) promoter is associated with cortisol escape from dexamethasone and elevated glucose levels. *J Intern Med* 251, 3: 252-7.
- (113) Rossler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rossler A (2005) Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 15, 4: 399-409.

- (114) Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK (2004) Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov* 3, 4: 353-9.
- (115) Rutherford A (2001) Introducing ANOVA and ANCOVA. A GLM approach. Sage: London [u.a.].
- (116) Sabol SZ, Hu S, Hamer D (1998) A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 103, 3: 273-9.
- (117) Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, Kondo M, Sakai Y, Takahashi T (1997) Beta 3-adrenergic-receptor polymorphism: a genetic marker for visceral fat obesity and the insulin resistance syndrome. *Diabetologia* 40, 2: 200-4.
- (118) Sallinen J, Link RE, Haapalinna A et al. (1997) Genetic alteration of alpha 2C-adrenoceptor expression in mice: influence on locomotor, hypothermic, and neurochemical effects of dexmedetomidine, a subtype-nonselective alpha 2-adrenoceptor agonist. *Mol Pharmacol* 51, 1: 36-46.
- (119) Sallinen J, Haapalinna A, Viitamaa T, Kobilka BK, Scheinin M (1998) Adrenergic alpha2C-receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and aggression in mice. *J Neurosci* 18, 8: 3035-42.
- (120) Sanders JD, Szot P, Weinshenker D, Happe HK, Bylund DB, Murrin LC (2006) Analysis of brain adrenergic receptors in dopamine-beta-hydroxylase knockout mice. *Brain Res* 1109, 1: 45-53.
- (121) Schlagenhauf F, Juckel G, Koslowski M et al. (2008) Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 196, 4: 673-84.
- (122) Seeman P & Kapur S (2000) Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 14: 7673-5.
- (123) Shibata K, Hirasawa A, Moriyama N, Kawabe K, Ogawa S, Tsujimoto G (1996) Alpha 1a-adrenoceptor polymorphism: pharmacological characterization and association with benign prostatic hypertrophy. *Br J Pharmacol* 118, 6: 1403-8.
- (124) Shiwaku K, Nogi A, Anuurad E et al. (2003) Difficulty in losing weight by behavioral intervention for women with Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27, 9: 1028-36.
- (125) Shuldiner AR & Sabra M (2001) Trp64Arg beta3-adrenoceptor: when does a candidate gene become a disease-susceptibility gene? *Obes Res* 9, 12: 806-9.
- (126) Sickert L, Müller DJ, Tiwari AK et al. (2009) Association of the alpha2A adrenergic receptor -1291C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European-Americans. *Pharmacogenomics* 10, 7: 1169-76.
- (127) Sivenius K, Valve R, Lindi V, Niskanen L, Laakso M, Uusitupa M (2000) Synergistic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor genes on long-term body weight change in Finnish type 2 diabetic and non-diabetic control subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24, 4: 514-9.
- (128) Small KM, Brown KM, Seman CA, Theiss CT, Liggett SB (2006) Complex haplotypes derived from noncoding polymorphisms of the intronless alpha2A-adrenergic gene diversify receptor expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 14: 5472-7.

- (129) Snapir A, Koskenvuo J, Toikka J et al. (2003) Effects of common polymorphisms in the alpha1A-, alpha2B-, beta1- and beta2-adrenoreceptors on haemodynamic responses to adrenaline. *Clin Sci (Lond)* 104, 5: 509-20.
- (130) Snitker S, Macdonald I, Ravussin E, Astrup A (2000) The sympathetic nervous system and obesity: role in aetiology and treatment. *Obes Rev* 1, 1: 5-15.
- (131) Stich V, de Glisezinski I, Crampes F et al. (1999) Activation of antilipolytic alpha(2)-adrenergic receptors by epinephrine during exercise in human adipose tissue. *Am J Physiol* 277, 4 Pt 2: R1076-83.
- (132) Strazzullo P, Iacone R, Siani A et al. (2001) Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenoceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. Cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective Heart Study. *J Hypertens* 19, 3: 399-406.
- (133) Tadic A, Rujescu D, Szegedi A et al. (2003) Association of a MAOA gene variant with generalized anxiety disorder, but not with panic disorder or major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 117, 1: 1-6.
- (134) Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N (2006) Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1083: 129-52.
- (135) Theisen FM, Gebhardt S, Haberhausen M et al. (2005) Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatr Genet* 15, 4: 285-9.
- (136) Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV (1995) Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochem J* 311 (Pt 3): 729-33.
- (137) Tsai SJ, Yu YW, Lin CH, Wang YC, Chen JY, Hong CJ (2004) Association study of adrenergic beta3 receptor (Trp64Arg) and G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphisms and weight change during clozapine treatment. *Neuropsychobiology* 50, 1: 37-40.
- (138) Tworoger SS, Chubak J, Aiello EJ et al. (2004) The effect of CYP19 and COMT polymorphisms on exercise-induced fat loss in postmenopausal women. *Obes Res* 12, 6: 972-81.
- (139) Uchida S, Kato Y, Hirano K, Kagawa Y, Yamada S (2007) Brain neurotransmitter receptor-binding characteristics in rats after oral administration of haloperidol, risperidone and olanzapine. *Life Sci* 80, 17: 1635-40.
- (140) Ujike H, Nomura A, Morita Y et al. (2008) Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study. *J Clin Psychiatry* 69, 9: 1416-22.
- (141) Van Baak MA (2001) The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. *Obes Rev* 2, 1: 3-14.
- (142) Vincent S & Robertson D (2002) The broader view: catecholamine abnormalities. *Clin Auton Res* 12 Suppl 1: I44-9.
- (143) Volavka J, Czobor P, Sheitman B et al. (2002) Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159, 2: 255-62.

- (144) Volavka J, Czobor P, Cooper TB et al. (2004) Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry* 65, 1: 57-61.
- (145) Walston J, Silver K, Bogardus C et al. (1995) Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 333, 6: 343-7.
- (146) Wang L & Weinshilboum R (2006) Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions. *Oncogene* 25, 11: 1629-38.
- (147) Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ (2005) Polymorphism of the adrenergic receptor alpha 2a -1291C>G genetic variation and clozapine-induced weight gain. *J Neural Transm* 112, 11: 1463-8.
- (148) Wei J, Ramchand CN, Hemmings GP (1998) TaqI polymorphic sites at the human dopamine beta-hydroxylase gene possibly associated with biochemical alterations of the catecholamine pathway in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 8, 1: 19-24.
- (149) Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD (2004) Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 66, 1: 51-7.
- (150) Wellman PJ (2000) Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition* 16, 10: 837-42.
- (151) WHO (2000) Obesity : preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization: Geneva.
- (152) Widén E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC (1995) Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 333, 6: 348-51.
- (153) Wigg K, Zai G, Schachar R et al. (2002) Attention deficit hyperactivity disorder and the gene for dopamine Beta-hydroxylase. *Am J Psychiatry* 159, 6: 1046-8.
- (154) Xie HG, Kim RB, Stein CM, Gainer JV, Brown NJ, Wood AJ (1999) Alpha1A-adrenergic receptor polymorphism: association with ethnicity but not essential hypertension. *Pharmacogenetics* 9, 5: 651-6.
- (155) Zipursky RB, Gu H, Green AI et al. (2005) Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 187: 537-43.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
Abb.	Abbildung
AR	Adrenorezeptor
ADRA1A	$\alpha_{1A}$ -Adrenorezeptor-Gen
ADRA2A	$\alpha_{2A}$ -Adrenorezeptor-Gen
ADRA2C	$\alpha_{2C}$ -Adrenorezeptor-Gen
ADRB3	$\beta_3$ -Adrenorezeptor-Gen
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ANCOVA	Kovarianzanalyse ( <i>Analysis of covariance</i> )
ANOVA	Varianzanalyse ( <i>Analysis of variance</i> )
APOA1	Apolipoprotein A1-Gen
Arg	Arginin
bp	Basenpaare
BMI	Body-Mass-Index
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> (Skala zur Symptomerfassung mit 18 Items mit Schwerpunkt auf der Positivsymptomatik der Schizophrenie)
C	Cytosin
CGI	<i>Clinical Global Impressions</i> (Skala zur Beurteilung des Schweregrads psychischer Erkrankungen)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase bzw. Catechol-O-Methyltransferase-Gen
Cys	Cystein
DA	Dopamin
DBH	Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase-Gen
D $\beta$ H	Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase
Del	Deletion
DHMS	Dihydromandelsäure
DHPG	Dihydroxyphenylglycol
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic acid</i> )
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
G	Guanin
GNB3	Gen der G-Protein- $\beta_3$ -Untereinheit ( <i>G-protein beta3 subunit</i> )
Hi	3,5- und 4fach-Repeat des MAOA uVNTR mit hoher MAOA-Enzymaktivität
Ins	Insertion
IRS-1	Gen des Insulinrezeptor-Substrat-1 ( <i>Insulin receptor substrate 1</i> )
IVS	Intron
Kap.	Kapitel
kb	Kilobasenpaare (1000 bp)
Lo	2- und 3fach-Repeat des MAOA uVNTR mit niedriger MAOA-Enzymaktivität
MAOA	Monoaminoxidase A bzw. Monoaminoxidase A-Gen
Met	Methionin
NA	Noradrenalin
NET	Noradrenalintransporter-Gen
NMN	Normetanephrin
NPY	Neuropeptid Y

PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (Skala zur Erfassung von 30 psychopathologischen Symptomen unter besonderer Berücksichtigung der Positiv- und Negativsymptomatik bei Schizophrenie)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PVN	paraventriculärer Nucleus des Hypothalamus
RFLP	Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus (Restriktionsenzymverdau)
SNS	Sympathisches Nervensystem
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> (Punktmutation)
symp. Akt.	sympathische Aktivität
U	<i>unit</i> (Einheit), Umdrehung
UCP	<i>Uncoupling protein</i> (UCP1=Thermogenin)
UTR	<i>Untranslated region</i> (in mRNA transkribierter aber nicht für ein Aminosäuresequenz codierender Abschnitt, als 5'UTR zu Beginn und als 3'UTR am Ende eines Gens)
uVNTR	<i>Upstream variable number of tandem repeats</i> (Tandem-Repeat-Sequenz am 5'-Ende eines Gens)
T	Thymin
Tab.	Tabelle
Trp	Tryptophan
Val	Valin
VMAT	vesikulärer Membrantransporter
VMH	Nucleus ventromediale hypothalami (ventraler Hypothalamuskern)
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Durchschnittliche Gewichtszunahme bei der Langzeitbehandlung mit AP.....	6
Abb. 2. Interaktion der peripheren Hormone mit den zentralnervösen Zentren der Nahrungsaufnahme.....	7
Abb. 3. Noradrenalin-Kreislauf am synaptischen Spalt.....	11
Abb. 4. Mittlere absolute Gewichtsveränderung bei den untersuchten ethnischen Gruppen .....	25
Abb. 5. Mittlere absolute Gewichtsveränderung bei den untersuchten Medikamenten-Gruppen.....	25
Abb. 6. Streudiagramm der Korrelation des Anfangsgewichts und der relativen Gewichtsveränderung.....	26
Abb. 7. Streudiagramm der Korrelation von Einschlussdauer und absoluter Gewichtsveränderung.....	27
Abb. 8. Streudiagramm der Korrelation von Einschlussdauer und relativer Gewichtsveränderung.....	27
Abb. 9. Mittlere Gewichtsveränderung bei allen untersuchten Polymorphismen.....	32
Abb. 10. Mittlere absolute Gewichtsveränderung und Resultate der ANOVA bei allen Polymorphismen nach ethnischen Gruppen getrennt.....	35
Abb. 11. Profildiagramm der ANCOVA mit Ethnizität, Medikation und Therapieresponse als Faktoren und Einschlussdauer als Kovariate. ....	38

### 7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1. Wirkung der Adrenorezeptoren auf den Stoffwechsel.....	10
Tab. 2. Untersuchte Gene und Polymorphismen.....	15
Tab. 3. Verwendete Reagenzien.....	15
Tab. 4. Verwendete Arbeitsgeräte.....	15
Tab. 5. Sequenzen der verwendeten Primer und Protokollreferenzen für PCR und Verdau. ....	16
Tab. 6. Reaktionsansätze für die PCRs. ....	17
Tab. 7. Reaktionsbedingungen für die PCRs. ....	17
Tab. 8. Restriktionsendonukleasen.....	17
Tab. 9. Reaktionsansätze für den Enzymverdau. ....	17
Tab. 10. Fragmentlängen der PCR- und Verdauprodukte.....	18
Tab. 11. Häufigkeitsverteilungen der demographischen und klinischen Variablen. ....	21
Tab. 12. Mittelwerte der metrischen demographischen und klinischen Variablen.....	22
Tab. 13. Vergleich der Häufigkeitsverteilungen demographischer und klinischer Variablen in beiden Sub-Kollektiven.....	22
Tab. 14. Vergleich der metrischen demographischen und klinischen Variablen zwischen beiden Sub-Kollektive.....	23
Tab. 15. Mittlere absolute und relative Gewichtsveränderung (rel. Mittel) bezogen auf kategoriale demographische und klinische Variablen.....	24
Tab. 16. Abhängigkeit der Gewichtsveränderung von den metrischen demographischen und klinischen Variablen.....	24
Tab. 17. Häufigkeitsverteilung der Genotypen insgesamt und bei Europäern bzw. Afroamerikanern .....	28
Tab. 18. Häufigkeit des Minor-Allels insgesamt und im Vergleich zwischen Europäern und Afroamerikanern sowie Männern und Frauen. ....	29
Tab. 19. Berechnungen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts.....	29
Tab. 20. Mittel der absoluten und relativen Gewichtsveränderung sowie der BMI-Differenz innerhalb der einzelnen Genotypen.....	31
Tab. 21. Anteil der Patienten mit einer relativen Gewichtszunahme >7% pro Genotyp. ....	33
Tab. 22. Häufigkeit der Allele bezüglich $\leq 7\%$ oder $>7\%$ relativer Gewichtszunahme. ....	33
Tab. 23. Absolute und relative mittlere Gewichtsveränderung sowie BMI-Differenz bei den einzelnen Genotypen. ....	40
Tab. 24. P-Werte der ANCOVA-Berechnungen zur Gen-Gen-Interaktion. ....	42
Tab. 25. Minorallelfrequenzen im Vergleich mit Studien anderer Autoren. ....	45

## **Danksagung**

Prof. Dr. Andreas Heinz gilt mein Dank für die Ermöglichung der Promotion an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Berlin (Charité Campus Mitte). Prof. Dr. Jürgen Gallinat danke ich für die wohlwollende Übernahme der Betreuung meiner Arbeit. Dr. med. habil. Daniel J. Müller gilt mein besonderer Dank für seine stetige Anleitung, für alle Anregungen, Hilfe bei inhaltlichen Problemen und beim Erlernen der klinischen Fähigkeiten.

Aufrichtig danken möchte ich insbesondere auch allen Kollegen und Mitarbeitern, die mich bei der Promotionsarbeit an folgenden Stätten unterstützt und gefördert haben:

*Psychiatrische Universitätsklinik und Tagesklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus* – insbesondere Dr. Dieter Kunz, Prof. Dr. Jürgen Gallinat, PD Dr. Peter Kalus.

*Centre for Addiction and Mental Health, University of Toronto, Kanada* – insbesondere Prof. James L. Kennedy, Dr. Vincenzo De Luca, Nicole King und Said Shaikh.

*Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité* – insbesondere Prof. Peter Schlattmann.

Danken möchte ich jedoch vor allem auch meiner Familie, die mich während meines ganzen Studiums in jeglicher Hinsicht unterstützt hat und damit diese Arbeit erst möglich werden ließ.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Laertes Sickert, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Genetik der Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme im noradrenergen System bei Patienten mit schizophrenen Störungen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## Veröffentlichungen

### *Peer-reviewed Publikationen*

- Sickert L**, Müller DJ, Tiwari AK, Shaikh S, Zai C, De Souza R, De Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL (2009). Association of the  $\alpha$ 2A adrenergic receptor -1291C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European–Americans. *Pharmacogenomics* 10, 7.
- De Luca V, De Souza R, Tiwari AK, Viggiano E, **Sickert L**, Müller DJ, Manchia M, Lieberman JA, Volavka J, Meltzer HY, Kennedy JL. Genetic Interactions in the Adrenergic System Genes: Analysis of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacopsychiatry* (submitted).

### *Abstracts/Präsentationen*

- Müller DJ, De Souza R, **Sickert L**, Mager M, Büttner S, Romano-Silva MA, Gallinat J, Puls I, Kennedy JL, Kunz D, Heinz A. Genetik der Neuroleptika-induzierten Gewichtszunahme. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, November 21-24, 2007.
- De Luca V, **Sickert L**, De Souza R, Müller DJ, Volavka J, Meltzer HY, Lieberman J, Kennedy JL. Epistasis test as preliminary step to select relevant interactions among adrenergic system genes in antipsychotic-induced weight gain. XV World Congress on Psychiatric Genetics, New York, October 7-11, 2007, Abstract book p. 164.
- Müller DJ, Zai CC, De Souza R, Hwang R, Büttner S, Puls I, Sicard T, King N, **Sickert L**, Peter C, Eschweiler J, Volavka J, Czobor P, Lieberman J, Meltzer H, Kennedy JL, Romano-Silva M. Association studies with antipsychotic drug treatment induced weight changes in samples from the US and Germany. XV World Congress on Psychiatric Genetics, New York, October 7-11, 2007, Abstract book p. 165.
- Müller DJ, Zai C, De Souza R, Hwang R, Büttner S, Puls I, Sicard T, King N, **Sickert L**, Peter C, Eschweiler J, Volavka J, Czobor P, Lieberman JA, Meltzer HY, Romano-Silva MA, Kennedy JL. Genetics of antipsychotic treatment weight gain in schizophrenia. 6th Annual Pharmacogenetics in Psychiatry Meeting, New York, USA, April 13-14, 2007.
- De Luca V, **Sickert L**, Rothe C, Müller DJ, Romano-Silva M, de Bartolomeis A, Kennedy JL. Trp64Arg beta3 adrenergic polymorphism in antipsychotic-induced weight gain and obesity: A meta-analysis. 15th AEP Congress - Association of European Psychiatrists, Madrid, March 17-21, 2007.
- Müller DJ, Hwang R, King N, Sicard T, Zai CC, Zai G, **Sickert L**, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL. The genetics of weight gain induced by antipsychotic drugs in schizophrenia. 16th Annual Meeting of the Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology, Kitakyushu, Japan, October 25 – 27, 2006. Abstract book p. 148.